Ablado

EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)

ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg and LAMIVUDINE 300 mg TABLETS

Ablado

FR

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français/ INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français

ABACAVIR 600 mg, DOLUTÉGRAVIR 50 mg et LAMIVUDINE 300 mg, COMPRIMÉS

Ablado

ES

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) En Español / PROSPECTO En Español

ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg y LAMIVUDINA 300 mg comprimidos

Ablado

PT

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) Em Português / FOLHETO INFORMATIVO Em Português

ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg e LAMIVUDINA 300 mg comprimidos

Item Code/ Code de l'article/ Código del ítem/ Código do item:	**P1535572**	Effective Date/ Date effective/ Data efectiva/ Data efetiva:	December 2023

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	**Summary of Product Characteristics (SmPC) in English**	2
2	**Package Leaflet: Information for the patient in English**	16
3	**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French**	20
4	**Information du patient in French**	36
5	**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) in Spanish**	40
6	**información para el paciente in Spanish**	56
7	**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) in Portuguese**	60
8	**Informação para o doente in Portuguese**	75

Non Royalty
Version 05 , 19.02.2025

Supersede- P1534079

1. Name of the Finished Pharmaceutical Product

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains Abacavir sulfate USP equivalent to abacavir 600 mg, Dolutegravir sodium equivalent to dolutegravir50 mg and Lamivudine USP 300 mg.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets are White to off white, oval shaped, biconvex, film-coated tablets and debossed with "N" on one side and with "17" on other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg.

Before initiating treatment with abacavir-containing products, screening for carriage of the HLA-B*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin. Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults and adolescents (weighing at least 40 kg)

The recommended dose of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets in adults and adolescents is one tablet once daily.

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should not be administered to adults or adolescents who weigh less than 40 kg because it is a fixed-dose tablet that cannot be dose reduced.

Separate preparations of dolutegravir, abacavir or lamivudine are available in cases where discontinuation or dose adjustment of one of the active substances is indicated. In these cases the physician should refer to the individual product information for these medicinal products. A separate preparation of dolutegravir is applicable where a dose adjustment is indicated due to drug-drug interactions (e.g. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir

Missed doses

If the patient misses a dose of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg , the patient should take it as soon as possible, providing the next dose is not due within 4 hours. If the next dose is due within 4 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

Elderly

There are limited data available on the use of dolutegravir, abacavir and lamivudine in patients aged 65 years and over. There is no evidence that elderly patients require a different dose than younger adult patients (see section 5.2). Special care is advised in this age group due to age associated changes such as the decrease in renal function and alteration of haematological parameters.

Renal impairment

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended for use in patients with a creatinine clearance < 50 ml/min (see section 5.2). No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. However, the lamivudine exposure is significantly increased in patients with a creatinine clearance < 50 mL/min (see section 4.4)

Hepatic impairment

Abacavir is primarily metabolised by the liver. No clinical data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment, therefore the use of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended unless judged necessary. In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6) close monitoring is required, including monitoring of abacavir plasma levels if feasible (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets in children less than 12 years of age has not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets can be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1. (See sections 4.4 and 4.8).

Co-administration with medicinal products with narrow therapeutic windows, that are substrates of organic cation transporter (OCT) 2, including but not limited to fampridine (also known as dalfampridine; see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Transmission of HIV

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Hypersensitivity reactions (see section 4.8)

Both abacavir and dolutegravir are associated with a risk for hypersensitivity reactions (HSR) (see section 4.8), and share some common features such as fever and/or rash with other symptoms indicating multi-organ involvement. Clinically it is not possible to determine whether a HSR with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets would be caused by abacavir or dolutegravir. Hypersensitivity reactions have been observed more commonly with abacavir, some of which have been life-threatening, and in rare cases fatal, when not managed appropriately. The risk for abacavir HSR to occur is high for patients who test positive for the HLA-B*5701 allele. However, abacavir HSRs have been reported at a low frequency in patients who do not carry this allele.

Therefore, the following should always be adhered to:

- HLA-B*5701 status must always be documented prior to initiating therapy.

- Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should never be initiated in patients with a positive HLA-B*5701 status, nor in patients with a negative HLA-B*5701 status who had a suspected abacavir HSR on a previous abacavir-containing regimen.

- **Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets must be stopped without delay**, even in the absence of the HLA-B*5701 allele, if an HSR is suspected. Delay in stopping treatment with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets after the onset of hypersensitivity may result in an immediate and life-threatening reaction. Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored.

- After stopping treatment with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for reasons of a suspected HSR, **Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets or any other medicinal product containing abacavir or dolutegravir must never be re-initiated.**

- Restarting abacavir containing products following a suspected abacavir HSR can result in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death.

- In order to avoid restarting abacavir and dolutegravir, patients who have experienced a suspected HSR should be instructed to dispose of their remaining Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets.

Clinical description of HSRs

Hypersensitivity reactions have been reported in <1% of patients treated with dolutegravir in clinical studies, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions.

Abacavir HSR has been well characterised through clinical studies and during post marketing follow-up. Symptoms usually appeared within the first six weeks (median time to onset 11 days) of initiation of treatment with abacavir**, although these reactions may occur at any time during therapy.**

Almost all HSR to abacavir will include fever and/or rash. Other signs and symptoms that have been observed as part of abacavir HSR are described in detail in section 4.8 (Description of selected adverse reactions), including respiratory and gastrointestinal symptoms. Importantly, such symptoms **may lead to misdiagnosis of HSR as respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis), or gastroenteritis.** The symptoms related to this HSR worsen with continued therapy and **can be life- threatening**. These symptoms usually resolve upon discontinuation of abacavir.

Rarely, patients who have stopped abacavir for reasons other than symptoms of HSR have also experienced life-threatening reactions within hours of re- initiating abacavir therapy (see Section 4.8 Description of selected adverse reactions). Restarting abacavir in such patients must be done in a setting where medical assistance is readily available

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Liver disease

The safety and efficacy of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Patients with chronic hepatitis B or C

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets includes lamivudine, which is active against hepatitis B. Abacavir and dolutegravir lack such activity. Lamivudine monotherapy is generally not considered an adequate treatment for hepatitis B, since the risk for hepatitis B resistance development is high. If Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is used in patients co-infected with hepatitis B an additional antiviral is therefore generally needed. Reference should be made to treatment guidelines.

If Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is discontinued in patients co-infected with hepatitis B virus, periodic monitoring of both liver function tests and markers of HBV replication is recommended, as withdrawal of lamivudine may result in an acute exacerbation of hepatitis.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (often referred to as PCP). Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some hepatitis B and/or C co-infected patients at the start of dolutegravir therapy. Monitoring of liver chemistries is recommended in patients with hepatitis B and/or C co-infection. (See 'Patients with chronic hepatitis B or C' earlier in this section and also see section 4.8).

Mitochondrial dysfunction following exposure in utero

Nucleoside and nucleotide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed in utero and/or post-natally to nucleoside analogues, these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These reactions have often been transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, who presents with severe clinical findings of unknown etiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Myocardial infarction

Observational studies have shown an association between myocardial infarction and the use of abacavir. Those studied were mainly antiretroviral experienced patients. Data from clinical trials showed limited numbers of myocardial infarction and could not exclude a small increase in risk. Overall the available data from

observational cohorts and from randomised trials show some inconsistency so can neither confirm nor refute a causal relationship between abacavir treatment and the risk of myocardial infarction. To date, there is no established biological mechanism to explain a potential increase in risk. When prescribing Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets, action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia).

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, bisphosphonates, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Opportunistic infections

Patients should be advised that Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

Administration in subjects with moderate renal impairment :-

Patients with a creatinine clearance between 30 and 49 mL/min receiving Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets may experience a 1.6-to 3.3-fold higher lamivudine exposure (AUC) than patients with a creatinine clearance ≥ 50 mL/min. There are no safety data from randomized, controlled trials comparing Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets to the individual components in patients with a creatinine clearance

between 30 and 49 mL/min who received dose-adjusted lamivudine. In the original lamivudine registrational trials in combination with zidovudine, higher lamivudine exposures were associated with higher rates of haematologic toxicities (neutropenia and anaemia), although discontinuations due to neutropenia or anaemia each occurred in <1% of subjects.

Other lamivudine-related adverse events (such as gastro-intestinal and hepatic disorders) may occur. Patients with a sustained creatinine clearance between 30 and 49 mL/min who receive Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should be monitored for lamivudine-related adverse events, notably hematologic toxicities. If new or worsening neutropenia or anaemia develop, a dose adjustment of lamivudine, per lamivudine prescribing information, is indicated, which cannot be achieved with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should be discontinued and the individual components should be used to construct the treatment regimen.

Drug resistance

Since the recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily for patients with resistance to integrase inhibitors, the use of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended for patients with integrase inhibitor resistance.

Drug interactions

Since The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir (see section 4.5).

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should not be co-administered with polyvalent cation-containing antacids. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is recommended to be administered 2 hours before or 6 hours after these medicinal products (see section 4.5).

When taken with food, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. If Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is administered under fasting conditions, supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium are recommended to be taken 2 hours after or 6 hours before Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets (see section 4.5).

Dolutegravir increased metformin concentrations. A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of dolutegravir with metformin, to maintain glycaemic control (see section 4.5). Metformin is eliminated renally and therefore it is of importance to monitor renal function when co-treated with dolutegravir. This combination may increase the risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment (stage 3a creatinine clearance [CrCl] 45– 59 mL/min) and a cautious approach is recommended. Reduction of the metformin dose should be highly considered.

The combination of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.5).

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should not be taken with any other medicinal products containing dolutegravir, abacavir, lamivudine or emtricitabine. except where a dose adjustment of dolutegravir is indicated due to drug-drug interactions (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets contains dolutegravir, abacavir and lamivudine, therefore any interactions identified for these individually are relevant to Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets. No clinically significant drug interactions are expected between dolutegravir, abacavir and lamivudine.

Effect of other agents on the pharmacokinetics of dolutegravir, abacavir and lamivudine

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, and breast cancer resistance protein BCRP. Co-administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets and other drugs that inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, and/or P-gp may therefore increase dolutegravir plasma concentration. Drugs that induce those enzymes or transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir (see Table 1).

The absorption of dolutegravir is reduced by certain anti-acid agents (see Table 1).

Abacavir is metabolised by UGT (UGT2B7) and alcohol dehydrogenase; co-administration of inducers (e.g. rifampicin, carbamazepine and phenytoin) or inhibitors (e.g. valproic acid) of UGT enzymes or with compounds eliminated through alcohol dehydrogenase could alter abacavir exposure.

Lamivudine is cleared renally. Active renal secretion of lamivudine in the urine is mediated through the organic cation transporter (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 and MATE2-K). Trimethoprim (an inhibitor of these drug transporters) has been shown to increase lamivudine plasma concentrations, however the resulting increase was not clinically significant (see Table 1). Dolutegravir is an OCT2 and MATE1 inhibitor; however, lamivudine concentrations were similar with or without coadministration of dolutegravir based on a cross study analysis, indicating that dolutegravir has no effect on lamivudine exposure in vivo. Lamivudine is also substrate of the hepatic uptake transporter OCT1. As hepatic elimination plays a minor role in the clearance of lamivudine, drug interactions due to inhibition of OCT1 are unlikely to be of clinical significance.

Although abacavir and lamivudine are substrates of BCRP and P-gp in vitro, given the high absolute bioavailability of abacavir and lamivudine, (see section 5.2), inhibitors of these efflux transporters are unlikely to result in a clinically relevant impact on abacavir or lamivudine concentrations.

Effect of dolutegravir, abacavir and lamivudine on the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on in vivo and/or in vitro data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of any major enzyme or transporter such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (for more information see section 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake organic anion transporters (OAT)1 and AT3. Based on the lack of effect on the in vivo pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, in vivo inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied in vivo. olutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OAT3. In vitro, abacavir demonstrated the potential to inhibit CYP1A1 and limited potential to inhibit metabolism mediated by CYP3A4. Abacavir was an inhibitor of MATE1 (e.g. fampridine [also known as dalfampridine], metformin) (see Table 1).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake organic anion transporters (OAT)1 and OAT3. Based on the lack of effect on the in vivo pharmacokinetics of the

OAT substrate tenofovir, in vivo inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied in vivo. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OAT3.

In vitro, abacavir demonstrated the potential to inhibit CYP1A1 and limited potential to inhibit metabolism mediated by CYP3A4. Abacavir was an inhibitor of MATE1; the clinical consequences are not known.

In vitro, lamivudine was an inhibitor of OCT1 and OCT2; the clinical consequences are not known.

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in

Table 1.Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in Table 1.

Interaction table

Interactions between dolutegravir, abacavir, lamivudine and co-administered medical products are listed in Table 1 (increase is indicated as "↑", decrease as "↓", no change as "↔", area under the concentration versus time curve as "AUC", maximum observed concentration as "Cmax"). The table should not be considered exhaustive but is representative of the classes studied.

Table 1: Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction geometric mean change (%)	Recommendations concerning co- administration
Antiretroviral medicinal products		
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Etravirine without boosted protease inhibitors / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine without boosted protease inhibitors decreased plasma dolutegravir concentration. The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily for patients taking etravirine without boosted protease inhibitors. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the etravirine without boosted protease inhibitor co-administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Lopinavir+ ritonavir+ etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir+ ritonavir + etravir ne/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the efavirenz co- administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	Co-administration with nevirapine may decrease dolutegravir plasma concentration due to enzyme induction and has not been studied. Effect of nevirapine on dolutegravir exposure is likely similar to or less than that of efavirenz. The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co- administered with nevirapine. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the nevirapine co-administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% C ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% C ↓ 8% Tenofovir ↔	No dose adjustment is necessary when Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is combined with nucleoside reverse transcript inhibitors.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Interaction not studied	Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended for use in combination with emtricitabine containing products, since both lamivudine (in Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets) and emtricitabine are cytidine analogues (i.e. risk for intracellular interactions, (see section 4.4))
Protease inhibitors		

Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% C ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% C ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No dose adjustment is necessary.
Tipranavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with tipranavir/ritonavir. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the tipranavir/ritonavir co-administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Fosamprenavir/ritonavir decreases dolutegravir concentrations, but based on limited data, did not result in decreased efficacy in Phase III studies. No dose adjustment is necessary.
Lopinavir +ritonavir/ Dolutegravir Lopinavir + ritonavir/ Abacavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C24 ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir AUC ↓ 32%	No dose adjustment is necessary.
Darunavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Other antiviral agents		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir did not change dolutegravir plasma concentration to a clinically relevant extent. Dolutegravir did not change daclatasvir plasma concentration. No dose adjustment is necessary.
Anti-infective products		
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (Co- trimoxazole)/Abacavir Trimethoprim/ sulfamethoxazole (Co- trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg once daily for 5 days/300mg single dose)	Interaction not studied Lamivudine: AUC ↑43% C_{max} ↑7%	No Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets dosage adjustment necessary, unless patient has renal impairment (See Section 4.2).
	Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔ (organic cation transporter inhibition)	
Antimycobacterials		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the rifampicin co- administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Anticonvulsants		

Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C ↓ 73%	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with carbamazepine. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the carbamazepine co-administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with these metabolic inducers. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the co-administration with these metabolic inducers (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Antihistamines (histamine H2 receptor antagonists)		
Ranitidine	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Cimetidine	Interaction not studied.	No dosage adjustment necessary.
	Clinically significant interaction unlikely.	
Cytotoxics		
Cladribine/Lamivudine	Interaction not studied. *In vitro* lamivudine inhibits the intracellular phosphorylation of cladribine leading to a potential risk of cladribine loss of efficacy in case of combination in the clinical setting. Some clinical findings also support a possible interaction between lamivudine and cladribine	Concomitant use of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets with cladribine is not recommended (see section 4.4).
Opioids		
Methadone/Abacavir (40 to 90mg once daily for 14 days/600mg single dose, then 600mg twice daily for 14 days)	Abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓35% Methadone: CL/F ↑22%	Methadone dosage adjustment likely not needed in majority of patients; occasionally methadone re-titration may be required.
Retinoids		
Retinoid compounds (e.g. Isotretinoin)	Interaction not studied Possible interaction given common pathway of elimination via alcohol dehydrogenase (abacavir-component).	Insufficient data to recommend dosage adjustment.
Miscellaneous		
Alcohol		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/ Lamivudine Ethanol/Abacavir (0.7 g/kg single dose/600mg single dose)	Interaction not studied (Inhibition of alcohol dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41% Ethanol: AUC ↔	No dosage adjustment necessary.
Sorbitol		
Sorbitol solution (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Single dose lamivudine oral solution 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	When possible, avoid chronic coadministration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets with medicinal products containing sorbitol or other osmotic acting poly-alcohols or monosaccharide alcohols (eg: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Consider more frequent monitoring of HIV-1 viral load when chronic coadministration cannot be avoided.
Potassium channel blockers		
Fampridine (also known as dalfampridine)/Dolutegravir	Fampridine ↑	Co-administration of dolutegravir has the potential to cause seizures due to increased fampridine plasma concentration via inhibition of OCT2 transporter; co-administration has not been studied. Fampridine co-administration with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is contraindicated (see section 4.3).
Antacids and supplements		
Magnesium/ aluminium-containing antacids/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacids should be taken well separated in time from the administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets (minimum 2 hours after or 6 hours before the intake of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets).

Calcium supplements/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C24 ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	When taken with food, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. If Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is taken in a fasted state, such supplements should be taken a minimum 2 hours after or 6 hours before the intake of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets . The stated reductions in dolutegravir exposure were observed with the intake of dolutegravir and these supplements during fasted conditions. In fed state, the changes in exposure following intake together with calcium or iron supplements were modified by the food effect, resulting in an exposure similar to that obtained with dolutegravir administered in the fasted state.
Iron supplements/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C24 ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamins (containing calcium, iron and magnesium) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C24 ↓ 32%	
Corticosteroids		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Antidiabetics		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ When co-administered with dolutegravir 50mg QD: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% When co-administered with dolutegravir 50mg BID: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of dolutegravir with metformin, to maintain glycaemic control. In patients with moderate renal impairment a dose adjustment of metformin should be considered when coadministered with dolutegravir, because of the increased risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment due to increased metformin concentration (section 4.4).
Herbal products		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with St. John's wort. As Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is a fixed dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets for the duration of the St John's wort co-administration (a separate preparation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Oral contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and Norgestromin (NGMN)/ Dolutegravir	Effect of dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Effect of dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no Pharmacodynamic effect on Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets .
Antihypertensive		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ *In vitro*, abacavir inhibits CYP1A1. Concomitant administration of a single dose of riociguat (0.5 mg) to HIV patients receiving Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets led to an approximately three-fold higher riociguat AUC(0-∞) when compared to historical riociguat AUC(0-∞) reported in healthy subjects.	Riociguat dose may need to be reduced, consult the riociguat prescribing information for dosing recommendations.

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential (WOCBP) should be counselled about the potential risk of neural tube defects with dolutegravir (a component of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets, see below), including consideration of effective contraceptive measures.

If a woman plans pregnancy, the benefits and the risks of continuing treatment with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should be discussed with the patient.

Pregnancy
Human experience from a birth outcome surveillance study in Botswana shows a small increase of neural tube defects; 7 cases in 3,591 deliveries (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) to mothers taking dolutegravir-containing regimens at the time of conception compared to 21 cases in 19,361 deliveries (0.11%: 95% CI 0.07%, 0.17%) to women exposed to non-dolutegravir regimens at the time of conception.

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). Most neural tube defects occur within the first 4 weeks of embryonic development after conception (approximately 6 weeks after the last menstrual period). If a pregnancy is confirmed in the first trimester while on Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets , the benefits and risks of
continuing Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets versus switching to another antiretroviral regimen should be discussed with the patient taking the gestational age and the critical time period of neural tube defect development into account.

Data analysed from the Antiretroviral Pregnancy Registry do not indicate an increased risk of major birth defects in over 600 women exposed to dolutegravir during pregnancy but are currently insufficient to address the risk of neural tube defects.

In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, including neural tube defects, were identified (see section 5.3). Dolutegravir was shown to cross the placenta in animals.

More than 1000 outcomes from exposure to dolutegravir during second and third trimester pregnancy indicate no evidence of increased risk of foeto/neonatal toxicity. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets may be used during the second and third trimester of pregnancy when the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Concerning lamivudine, a large amount of data (more than 5200 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity. A moderate amount of data (more than 1200 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity for abacavir.

Abacavir and lamivudine may inhibit cellular DNA replication and abacavir has been shown to be carcinogenic in animal models (see section 5.3). The clinical relevance of these findings is unknown.

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated in vitro and in vivo to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed in utero and/or post-natally to nucleoside analogues (see section 4.4).

Breast-feeding

Dolutegravir is excreted in human milk small amounts. There is insufficient information on the effects of dolutegravir in neonates/infants.

Abacavir and its metabolites are excreted into the milk of lactating rats. Abacavir is also excreted into human milk.

Based on more than 200 mother/child pairs treated for HIV, serum concentrations of lamivudine in breastfed infants of mothers treated for HIV are very low (< 4% of maternal serum concentrations) and progressively decrease to undetectable levels when breastfed infants reach 24 weeks of age. There are no data available on the safety of abacavir and lamivudine when administered to babies less than three months old.

It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Fertility

There are no data on the effects of dolutegravir, abacavir or lamivudine on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir, abacavir or lamivudine on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with dolutegravir. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions considered possibly or probably related to dolutegravir and abacavir/lamivudine were nausea (12%), insomnia (7%), dizziness (6%) and headache(6%).

Many of the adverse reactions listed in the table below occur commonly (nausea, vomiting, diarrhoea, fever, lethargy, rash) in patients with abacavir hypersensitivity. Therefore, patients with any of these symptoms should be carefully evaluated for the presence of this hypersensitivity (see section 4.4). Very rarely cases of erythema multiforme, Stevens- Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported where abacavir hypersensitivity could not be ruled out. In such cases medicinal products containing abacavir should be permanently discontinued.

The most severe adverse event possibly related to the treatment with dolutegravir and abacavir/lamivudine, seen in individual patients, was a hypersensitivity reaction that included rash and severe liver effects (see section 4.4 and Description of selected adverse reactions in this section).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions considered at least possibly related to treatment with the components of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets from clinical study and post-marketing experience are listed in Table 2 by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000), very rare (< 1/10,000).

Table 2:Tabulated summary of adverse reactions associated with the combination of dolutegravir + abacavir/lamivudine in an analysis of pooled data from: Phase IIb to Phase IIIb clinical trials; and adverse reactions to treatment with abacavir and lamivudine from clinical studies and post-marketing experience or dolutegravir from post-marketing experience, when used with other antiretrovirals

Frequency	**Adverse reaction**
Blood and lymphatic systems disorders:	
Uncommon:	Neutropenia, anaemia, thrombocytopenia
Very rare:	pure red cell aplasia
Immune system disorders:	
Common	hypersensitivity (see section 4.4)
Uncommon:	immune reconstitution syndrome (see section 4.4)
Metabolism and nutrition disorders:	
Common:	anorexia
Uncommon:	hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia
Very rare:	lactic acidosis
Psychiatric disorders:	
Very common:	insomnia
Common:	abnormal dreams, depression, nightmare, sleep disorder
Uncommon	suicidal ideation or suicide attempt (particularly in patients with a pre-existing history of depression or psychiatric illness)
Nervous system disorders:	
Very common:	headache
Common:	dizziness, somnolence, lethargy
Very rare:	peripheral neuropathy, paraesthesia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:	
Common:	cough, nasal symptoms
Gastrointestinal disorders:	

Very common:	nausea, diarrhoea
Common:	vomiting, flatulence, abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal distension, abdominal discomfort, gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia
Rare:	pancreatitis
Hepatobiliary disorders:	
Uncommon:	hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders:	
Common:	rash, pruritus, alopecia
Very rare:	erythema multiform, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis
Musculoskeletal and connective tissue disorders:	
Common:	Arthralgia, muscle disorders(including myalgia)
Rare:	rhabdomyolysis
General disorders and administration site conditions:	
Very common:	fatigue
Common:	asthenia, fever, malaise
Others;	
Common:	CPK elevations, ALT/AST elevations
Rare:	amylase elevations

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity reactions

Both abacavir and dolutegravir are associated with a risk for hypersensitivity reactions (HSR), which were observed more commonly with abacavir. Hypersensitivity reaction observed for each of these medicinal products (described below)

share some common features such as fever and/or rash with other symptoms indicating multi-organ involvement. Time to onset was typically 10-14 days for both abacavir and dolutegravir-associated reactions, although reactions to abacavir may occur at any time during therapy. Treatment with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets must be stopped without delay if HSR cannot be ruled out on clinical grounds, and therapy with Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets or other abacavir or dolutegravir containing products must never be re- initiated. Please refer to section 4.4 for further details on patient management in the event of a suspected HSR to Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets.

Dolutegravir hypersensitivity

Symptoms have included rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions.

Abacavir hypersensitivity

The signs and symptoms of this HSR are listed below. These have been identified either from clinical studies or post marketing surveillance. Those reported in at least 10% of patients with a hypersensitivity reaction are in bold text.

Almost all patients developing hypersensitivity reactions will have fever and/or rash (usually maculopapular or urticarial) as part of the syndrome, however reactions have occurred without rash or fever. Other key symptoms include gastrointestinal, respiratory or constitutional symptoms such as lethargy and malaise.

Skin	**Rash** (usually maculopapular or urticarial)
Gastrointestinal tract	**Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain**, mouth ulceration
Respiratory tract	**Dyspnoea, cough**, sore throat, adult respiratory distress syndrome, respiratory failure
Miscellaneous	**Fever, lethargy, malaise**, oedema, lymphadenopathy, hypotension, conjunctivitis, anaphylaxis
Neurological/Psychiatry	**Headache**, paraesthesia
Haematological	Lymphopenia
Liver/pancreas	**Elevated liver function tests,** hepatitis, hepatic failure *Musculosk*
eletal	**Myalgia**, rarely myolysis, arthralgia, elevated creatine phosphokinase
Urology	Elevated creatinine, renal failure

Symptoms related to this HSR worsen with continued therapy and can be life-threatening and in rare instance, have been fatal.

Restarting abacavir following an abacavir HSR results in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence of the HSR is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death. Similar reactions have also occurred infrequently after restarting abacavir in patients who had only one of the key symptoms of hypersensitivity (see above) prior to stopping abacavir; and on very rare occasions have also been seen in patients who have restarted therapy with no preceding symptoms of a HSR (i.e., patients previously considered to be abacavir tolerant).

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4)

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Changes in laboratory chemistries

Increases in serum creatinine occurred within the first week of treatment with dolutegravir and remained stable through 96 weeks. In the SINGLE study a mean change from baseline of 12.6 µmol/L was observed after 96 weeks of treatment. These changes are not considered to be clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Asymptomatic creatine phosphokinase (CPK) elevations mainly in association with exercise have also been reported with dolutegravir therapy.

Co-infectionwithHepatitis B or C

In dolutegravir Phase III studies patients with hepatitis B and/or C co-infection were permitted to enrol provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal (ULN). Overall, the safety profile in patients co-infected with hepatitis B and/or C was similar to that observed in patients without hepatitis B or C co- infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C co- infection for all treatment groups.

Paediatric population

There are no clinical study data on the effects of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets in the paediatric population. Individual components have been investigated in adolescents (12 to 17 years).

Based on limited available data with the dolutegravir single entity used in combination with other antiretroviral agents to treat adolescents (12 to 17 years), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population.

The individual preparations of abacavir and lamivudine have been investigated separately, and as a dual nucleoside backbone, in combination antiretroviral therapy to treat ART- naive and ART- experienced HIV- infected paediatric patients (data available on the use of abacavir and lamivudine in infants less than three months are limited). No additional types of adverse reactions have been observed beyond those characterised for the adult population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com

4.9 Overdose

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with dolutegravir, abacavir or lamivudine, apart from those listed as adverse reactions.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available. There is no specific treatment for an overdose of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. Since lamivudine is dialysable, continuous haemodialysis could be used in the treatment of overdose, although this has not been studied. It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or haemodialysis. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, antivirals for treatment of HIV infections, combinations. ATC code: J05AR13

Mechanism of action

Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral Deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle.

Abacavir and lamivudine are potent selective inhibitors of HIV-1 and HIV-2. Both abacavir and lamivudine are metabolised sequentially by intracellular kinases to the respective 5'-triphosphates (TP) which are the active moieties with extended intracellular half-lives supporting once daily dosing (see section 5.2). Lamivudine-TP (an analogue for cytidine) and carbovir-TP (the active triphosphate form of abacavir, an analogue for guanosine) are substrates for and competitive inhibitors of HIV reverse transcriptase (RT). However, their main antiviral activity is through incorporation of the monophosphate form into the viral DNA chain, resulting in chain termination. Abacavir and lamivudine triphosphates show significantly less affinity for host cell DNA polymerases.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in vitro

Dolutegravir, abacavir and lamivudine have been shown to inhibit replication of lab-strains and clinical isolates of HIV in a number of cell types, including transformed T cell lines, monocyte/macrophage derived lines and primary cultures of activated peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) and monocyte/macrophages. The concentration of drug necessary to effect viral replication by 50% (IC50 - half maximal inhibitory concentration) varied according to virus and host cell type.

The IC_{50} for dolutegravir in various lab-strains using PBMC was 0.5 nM, and when using MT-4 cells it ranged from 0.7-2 nM. Similar IC50s were seen for clinical isolates without any major difference between subtypes; in a panel of 24 HIV-1 isolates of clades A, B, C, D, E, F and G and group O the mean IC_{50} value was 0.2 nM (range 0.02-2.14). The mean IC50 for 3 HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09-0.61).

The mean IC_{50} for abacavir against lab-strains of HIV-1IIIB and HIV-1HXB2 ranged from 1.4 to 5.8 µM. The median or mean IC_{50} values for lamivudine against lab-strains of HIV-1 ranged from 0.007 to 2.3 µM. The mean IC_{50} against lab- strains of HIV-2 (LAV2 and EHO) ranged from 1.57 to 7.5 µM for abacavir and from 0.16 to 0.51 µM for lamivudine.

The IC_{50} values of abacavir against HIV-1 Group M subtypes (A-G) ranged from 0.002 to 1.179 µM, against Group O from 0.022 to 1.21 µM, and against HIV-2 isolates, from 0.024 to 0.49 µM. For lamivudine, the IC_{50} values against HIV-1 subtypes (A-G) ranged from 0.001 to 0.170 µM, against Group O from 0.030 to 0.160 µM and against HIV-2 isolates from 0.002 to 0.120 µM in peripheral blood mononuclear cells.

HIV-1 isolates (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; and Subtype C or CRF_AC, n=13) from 37 untreated patients in Africa and Asia were susceptible to abacavir (IC50 fold changes < 2.5), and lamivudine (IC50 fold changes < 3.0), except for two CRF02_AG isolates with fold changes of 2.9 and 3.4 for abacavir. Group O isolates from antiviral naïve patients tested for lamivudine activity were highly sensitive.

The combination of abacavir and lamivudine has demonstrated antiviral activity in cell culture against non-subtype B isolates and HIV-2 isolates with equivalent antiviral activity as for subtype B isolates.

Antiviral activity in combination with other antiviral agents

No antagonistic effects in vitro were seen with dolutegravir and other antiretrovirals (tested agents: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir and raltegravir). In addition, ribavirin had no apparent effect on dolutegravir activity.

The antiviral activity of abacavir in cell culture was not antagonized when combined with the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine or zidovudine, the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) nevirapine, or the protease inhibitor (PI) amprenavir.

No antagonistic effects in vitro were seen with lamivudine and other antiretrovirals (tested agents: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine, and zidovudine).

Effect of human serum

In 100% human serum, the mean fold shift for dolutegravir activity was 75 fold, resulting in protein adjusted IC90 of 0.064 ug/mL. Plasma protein binding studies in vitro indicate that abacavir binds only low to moderately (~49%) to human plasma proteins at therapeutic concentrations. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays low plasma protein binding (less than 36%).

Resistance

Resistance in vitro: (dolutegravir)

Serial passage is used to study resistance evolution in vitro. When using the lab-strain HIVIII during passage over 112 days, mutations selected appeared slowly, with substitutions at positions S153Y and F. These mutations were not selected in patients treated with dolutegravir in the clinical studies. Using strain NL432 mutations E92Q (fold change 3) and G193E (fold change 3) were selected. These mutations have been selected in patients with pre-existing raltegravir resistance and who were then treated with dolutegravir (listed as secondary mutations for dolutegravir).

In further selection experiments using clinical isolates of subtype B, mutation R263K was seen in all five isolates (after 20 weeks and onwards). In subtype C (n=2) and A/G (n=2) isolates the integrase substitution R263K was selected in one isolate, and G118R in two isolates. R263K was reported from two individual patients with subtype B and subtype C in the clinical program for ART experienced, INI naive subjects, but without effects on dolutegravir susceptibility in vitro. G118R lowers the susceptibility to dolutegravir in site directed mutants (fold change 10), but was not detected in patients receiving dolutegravir in the Phase III program.

Primary mutations for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) do not affect the in vitro susceptibility of dolutegravir as single mutations. When mutations listed as secondary integrase inhibitor associated mutations (for raltegravir/elvitegravir) are added to primary mutations (excluding at Q148) in experiments with site directed mutants, dolutegravir susceptibility remains at or near wildtype level. In the case of the Q148-mutation viruses, increasing dolutegravir fold change is seen as the number of secondary mutations increase. The effect of the Q148- based mutations (H/R/K) was also consistent with in vitro passage experiments with site directed mutants. In serial passage with strain NL432-based site directed mutants at N155H or E92Q, no further selection of resistance was seen (fold change unchanged around 1). In contrast, starting passage with mutants with mutation Q148H (fold change 1), a variety of raltegravir associated secondary mutations accumulated with a consequent increase of fold change to values >10.

A clinically relevant phenotypic cut-off value (fold change vs wild type virus) has not been determined; genotypic resistance was a better predictor for outcome.

Seven hundred and five raltegravir resistant isolates from raltegravir experienced patients were analyzed for susceptibility to dolutegravir. Dolutegravir has a <10 fold change against 94% of the 705 clinical isolates.

Resistance in vivo: (dolutegravir)

In previously untreated patients receiving dolutegravir + 2 NRTIs in Phase IIb and Phase III, no development of resistance to the integrase class, or to the NRTI class was seen (n=876, follow-up of 48-96 weeks).

In patients with prior failed therapies, but naïve to the integrase class (SAILING study), integrase inhibitor substitutions were observed in 4/354 patients (follow-up 48 weeks) treated with dolutegravir, which was given in combination with an investigator selected background regimen (BR). Of these four, two subjects had a unique R263K integrase substitution, with a maximum fold change of 1.93, one subject had a polymorphic V151V/I integrase substitution, with maximum fold change of 0.92, and one subject had pre-existing integrase mutations and is assumed to have been integrase experienced or infected with integrase resistant virus by transmission. The R263K mutation was also selected in vitro (see above).

Resistance in vitro and in vivo: (abacavir and lamivudine)

Abacavir-resistant isolates of HIV-1 have been selected in vitro and in vivo and are associated with specific genotypic changes in the RT codon region (codons M184V, K65R, L74V and Y115F). During in vitro abacavir selection the M184V mutation occurred first and resulted in about a 2 fold increase in IC50, below the abacavir clinical cut-off of 4.5 fold change. Continued passage in increasing concentrations of drug resulted in selection for double RT mutants 65R/184V and 74V/184V or triple RT mutant 74V/115Y/184V. Two mutations conferred a 7 to 8 fold change in abacavir susceptibility and combinations of three mutations were required to confer more than an 8 fold change in susceptibility.

HIV-1 resistance to lamivudine involves the development of a M184I or M184V amino acid change close to the active site of the viral RT. This variant arises both in vitro and in HIV-1 infected patients treated with lamivudine-containing antiretroviral therapy. M184V mutants display greatly reduced susceptibility to lamivudine and show diminished viral replicative capacity in vitro. M184V is associated with about a 2 fold increase in abacavir resistance but does not confer clinical resistance for abacavir.

Isolates resistant to abacavir may also show reduced sensitivity to lamivudine. The combination of abacavir/lamivudine has demonstrated decreased susceptibility to viruses with the substitutions K65R with or without the M184V/I substitution, and to viruses with L74V plus the M184V/I substitution.

Cross-resistance between dolutegravir or abacavir or lamivudine and antiretrovirals from other classes e.g. PIs or NNRTIs is unlikely.

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen on the QTc interval, with doses of dolutegravir exceeding the clinical dose by approximately 3 fold. Similar studies were not conducted with either abacavir or lamivudine.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets in HIV-infected, therapy naive subjects is based on the analyses of data from a number of trials. The analyses included two randomized, international, double-blind, active-controlled trials, SINGLE (ING114467) and SPRING-2 (ING113086), the international, open-label, active-controlled trial FLAMINGO (ING114915), and the randomized, open-label,

active-controlled, multicentre, non-inferiority study ARIA (ING117172).

The STRIIVING study (201147), was a randomized, open-label, active-controlled, multicentre, non-inferiority switch study in virologically suppressed subjects with no documented history of resistance to any class.

In SINGLE, 833 patients were treated with dolutegravir 50 mg once daily plus fixed-dose abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) or fixed-dose efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). At baseline, median patient age was 35 years, 16% were female, 32% non-white, 7% had hepatitis C co-infection and 4% were CDC Class C, these characteristics were

similar between treatment groups.

In SPRING-2, 822 patients were treated with either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily (blinded), both with fixed-dose ABC/3TC (around 40%) or TDF/FTC (around 60%), given open label.

In FLAMINGO, 485 patients were treated with dolutegravir 50 mg once daily or darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily, both with ABC/3TC (around 33%) or TDF/FTC (around 67%). All treatments were given open-label.

At 96 weeks, virologic suppression in the dolutegravir group (80%) was superior to the DRV/r group (68%), (adjusted treatment difference [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2]). Response rates at 96 weeks were 82% for DTG+ABC/3TC and 75% for DRV/r+ABC/3TC.

In ARIA (ING117172), a randomized, open-label, active-controlled, multicenter, parallel group, non-inferiority study; 499 HIV-1 infected ART naïve adult women were randomized 1:1 to receive either; DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg; or atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disproxil / emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), all administered once daily.

STRIIVING (201147) is a 48-week, randomized, open-label, active controlled, multicenter, non-inferiority study in patients without any prior treatment failure, and without any documented resistance to any class. Virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 c/mL) subjects were randomly assigned (1:1) to continue their current ART regimen (2 NRTIs plus either a PI,

NNRTI, or INI), or switch to ABC/DTG/3TC FDC once daily (Early Switch). Hepatitis B co-infection was one of main exclusion criteria.

Patients were mainly white (66%) or black (28%) of male sex (87%). Main prior transmission routes were homosexual (73%) or heterosexual (29%) contact. The proportion with a positive HCV serology was 7%. The median time from first starting ART was around 4.5 years.

Virologic suppression (HIV-1 RNA <50 copies/mL) in the ABC/DTG/3TC FDC group (85%) was statistically non-inferior to the current ART groups (88%) at 24 weeks. The adjusted difference in proportion and 95% CI [ABC/DTG/3TC vs current ART] were 3.4%; 95% CI: [-9.1, 2.4]. After 24 weeks all remaining subjects switched to ABC/DTG/3TC FDC (Late Switch).

Similar levels of virologic suppression were maintained in both the Early and Late Switch groups at 48 weeks.

De novo resistance in patients failing therapy in SINGLE, SPRING-2 and FLAMINGO

De novo resistance was not detected to the integrase class or the NRTI class in any patients who were treated with dolutegravir + abacavir/lamivudine in the three studies mentioned.

For the comparators typical resistance was detected with TDF/FTC/EFV (SINGLE; six with NNRTI associated resistance and one with major NRTI resistance) and with 2 NRTIs + raltegravir (SPRING-2; four with major NRTI resistance and one with raltegravir resistance), while no de novo resistance was detected in patients treated with 2 NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

Paediatric population

In a Phase I/II 48 week multicentre, open-label study (P1093/ING112578), the pharmacokinetic parameters, safety, tolerability and efficacy of dolutegravir was

evaluated in combination regimens in HIV-1 infected infants, children and adolescents.

At 24 weeks, 16 of 23 (69%) adolescents (12 to 17 years of age) treated with dolutegravir once daily (35 mg n=4; 50 mg n=19) plus OBR achieved viral load less than 50 copies/mL.

Twenty out of 23 children and adolescents (87%) had >1 log10 c/mL decrease from Baseline in HIV-1 RNA or HIV-1 RNA <400 c/mL at Week 24. Four subjects had virologic failure none of which had INI resistance at the time of virologic failure.

5.2 Pharmacokinetic properties

The Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets tablet has been shown to be bioequivalent to dolutegravir single entity tablet and abacavir/ lamivudine fixed dose combination tablet (ABC/3TC FDC) administered separately. This was demonstrated in a single dose, 2-way crossover bioequivalence study of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets (fasted) versus 1 x 50 mg dolutegravir tablet, plus 1 x 600mg abacavir/300 mg lamivudine tablet (fasted) in healthy subjects (n=66). The effect of a high fat meal on the Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets tablet was evaluated in a subgroup of subjects in this study (n=12). Plasma Cmax and AUC of dolutegravir following administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets with a high fat meal were 37% and 48% higher, respectively, than those following administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets in the fasted state. This is not considered clinically significant (see Absorption). The effect of food on plasma exposures of abacavir and lamivudine following administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets with a high fat meal were very similar to prior food effects observed with ABC/3TC FDC.

These results indicate that Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets can be taken with or without food.

The pharmacokinetic properties of dolutegravir, lamivudine and abacavir are described below.

Absorption

Dolutegravir, abacavir and lamivudine are rapidly absorbed following oral administration. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. The absolute bioavailability of oral abacavir and lamivudine in adults is about 83% and 80-85% respectively. The mean time to maximal serum concentrations (tmax) is about 2 to 3 hours (post dose for tablet formulation), 1.5 hours and 1.0 hour for dolutegravir, abacavir and lamivudine, respectively.

Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1–infected subjects. In HIV-1–infected adult subjects following dolutegravir 50 mg once daily, the steady-state pharmacokinetic parameters (geometric mean [%CV]) based on population pharmacokinetic analyses were $AUC_{(0-24)}$ = 53.6 (27) µg.h/mL, Cmax = 3.67 (20) µg/mL, and Cmin = 1.11 (46) µg/mL. Following a single dose of 600 mg of abacavir, the mean (CV) Cmax is 4.26 µg/ml (28%) and the mean (CV) $AUC\infty$ is 11.95 µg.h/ml (21%). Following multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for seven days, the mean (CV) steady-state Cmax is 2.04 µg/ml (26%) and the mean (CV) AUC_{24} is 8.87 µg.h/ml (21%).

Plasma Cmax and AUC of dolutegravir following administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets with a high fat meal were 37% and 48% higher, respectively, than those following administration of Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets in the fasted state). For abacavir there was a decrease in Cmax with 23% and AUC was unchanged. The exposure of lamivudine was similar with and without food. These results indicate that Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets can be taken with or without food.

Distribution

The apparent volume of distribution of dolutegravir (following oral administration of suspension formulation, Vd/F) is estimated at 12.5 L. Intravenous studies with abacavir and lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 0.8 and 1.3 l/kg respectively.

Dolutegravir is highly bound (> 99%) to human plasma proteins based on in vitro data. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components.

The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (<35 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment. Plasma protein binding studies in vitro indicate that abacavir binds only low to moderately (~49%) to human plasma proteins at therapeutic concentrations. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited plasma protein binding in vitro (< 36%).

Dolutegravir, abacavir and lamivudine are present in cerebrospinal fluid (CSF).

Dolutegravir is present in the female and male genital tract. AUC in cervicovaginal fluid, cervical tissue and vaginal tissue were 6-10% of those in corresponding plasma at steady state. AUC in semen was 7% and 17% in rectal tissue of those in corresponding plasma at steady state.

Biotransformation

Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with a minor CYP3A component (9.7% of total dose administered in a human mass balance study). Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose).

Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of the administered dose being renally excreted, as unchanged compound. The primary pathways of metabolism in man are by alcohol dehydrogenase and by glucuronidation to produce the 5'-carboxylic acid and 5'-glucuronide which account for about 66% of the administered dose. These metabolites are excreted in the urine.

Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominately cleared by renal excretion of unchanged lamivudine. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5-10%).

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC50>50 µM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or MRP4. In vitro, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Based on this data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of major enzymes or transporters (see section 4.5).

In vitro, dolutegravir was not a substrate of human OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

In vitro, dolutegravir was not a substrate of human OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

In vitro, abacavir did not inhibit or induce CYP enzymes (other than CY1A1 and CYP3A4 [limited potential], see section 4.5) and demonstrates no or weak inhibition of OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP and P-gp or MATE2-K. Abacavir is therefore not expected to affect the plasma concentrations of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

Abacavir was not significantly metabolised by CYP enzymes. In vitro, abacavir was not a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 or MRP4 therefore drugs that modulate these transporters are not expected to affect abacavir plasma concentrations.

In vitro, lamivudine did not inhibit or induce CYP enzymes (such as CYP3A4, CYP2C9 or CYP2D6) and demonstrated no or weak inhibition of OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 or MATE2-K. Lamivudine is therefore not expected to affect the plasma concentrations of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

Lamivudine was not significantly metabolised by CYP enzymes.

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1 L/hr in HIV- infected patients based on a population

pharmacokinetic analysis.

The mean half-life of abacavir is about 1.5 hours. The geometric mean terminal half-life of intracellular active moiety carbovirtriphosphate (TP) at steady-state is 20.6 hours. Elimination of abacavir is via hepatic metabolism with subsequent excretion of metabolites primarily in the urine. The metabolites and unchanged abacavir account for about 83% of the administered abacavir dose in the urine. The remainder is eliminated in the faeces.

The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. For patients receiving lamivudine 300 mg once daily, the terminal intracellular half-life of lamivudine-TP was 16 to 19 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 l/h/kg, predominantly by renal clearance (> 70%) via the organic cationic transport system. Studies in patients with renal impairment show lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is required for patients with creatinine clearance < 50 ml/min (see section 4.2).

Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationship(s)

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1–infected subjects treated with dolutegravir monotherapy (ING111521) demonstrated rapid and dose-dependent antiviral activity with mean decline in HIV-1 RNA of 2.5 log10 at day 11 for 50 mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Intracellular pharmacokinetics

The geometric mean terminal carbovir-TP intracellular half-life at steady-state was 20.6 hours, compared to the geometric mean abacavir plasma half-life of 2.6 hours. The terminal intracellular half-life of lamivudine-TP was prolonged to 16-19 hours, compared to the plasma lamivudine half-life of 5-7 hours, supporting once daily dosing of ABC and 3TC.

Special patient populations

Hepatic impairment

Pharmacokinetic data has been obtained for dolutegravir, abacavir and lamivudine separately.

Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. A single dose of 50 mg of dolutegravir was administered to 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and to 8 matched healthy adult controls. While the total dolutegravir concentration in plasma was similar, a 1.5 to 2 fold increase in unbound exposure to dolutegravir was observed in subjects with moderate hepatic impairment compared to healthy controls. No dosage adjustment is considered necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied.

Abacavir is metabolised primarily by the liver. The pharmacokinetics of abacavir have been studied in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6) receiving a single 600 mg dose. The results showed that there was a mean increase of 1.89 fold [1.32; 2.70] in the abacavir AUC, and 1.58 [1.22; 2.04] fold in the elimination half-life. No recommendation on dose reduction is possible in patients with mild hepatic impairment due to substantial variability of abacavir exposure.

Data obtained in patients with moderate to severe hepatic impairment show that lamivudine pharmacokinetics are not significantly affected by hepatic dysfunction.

Based on data obtained for abacavir, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended in patients with moderate and severe hepatic impairment.

Renal impairment

Pharmacokinetic data have been obtained for dolutegravir, lamivudine and abacavir separately.

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. A study of the pharmacokinetics of dolutegravir was performed in subjects with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min). No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) and matching healthy subjects were observed. Dolutegravir has not been studied in patients on dialysis, though differences in exposure are not expected.

Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of abacavir excreted unchanged in the urine. The pharmacokinetics of abacavir in patients with end-stage renal disease is similar to patients with normal renal function.

Studies with lamivudine show that plasma concentrations (AUC) are increased in patients with renal dysfunction due to decreased clearance.

Based on the lamivudine data, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg and Lamivudine 300 mg tablets is not recommended for patients with creatinine clearance of < 50 ml/min.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir using data in HIV-1 infected adults showed that there was no clinically relevant effect of age on dolutegravir exposure.

Pharmacokinetic data for dolutegravir, abacavir and lamivudine in subjects >65 years of age are limited.

Paediatric population

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to 17 years) showed that dolutegravir 50 mg once daily dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received dolutegravir 50 mg once daily.

Limited data are available in adolescents receiving a daily dose of 600 mg of abacavir and 300 mg of lamivudine. Pharmacokinetic parameters are comparable to those reported in adults.

Polymorphisms in drug metabolizing enzymes

There is no evidence that common polymorphisms in drug metabolising enzymes alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics samples collected in clinical studies in healthy subjects, subjects with UGT1A1 (n=7) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Gender

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir, abacavir or lamivudine would be required based on the effects of gender on PK parameters.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir. The pharmacokinetics of dolutegravir following single dose oral administration to Japanese subjects appear similar to observed parameters in Western (US) subjects. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir, abacavir or lamivudine would be required based on the effects of race on PK parameters.

Co-infection with Hepatitis B or C

Population pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis C virus co-infection had no clinically relevant effect on the exposure to dolutegravir. There are limited pharmacokinetic data on subjects with hepatitis B co-infection (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

There are no data available on the effects of the combination of dolutegravir, abacavir and lamivudine in animals, except a negative in vivo rat micronucleus test which tested the effects of the combination of abacavir and lamivudine.

Mutagenicity and carcinogenicity

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using in vitro tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an in vivo rodent micronucleus assay.

Neither abacavir nor lamivudine were mutagenic in bacterial tests, but consistent with other nucleoside analogues, inhibit cellular DNA replication in in vitro

mammalian tests such as the mouse lymphoma assay. The results of an in vivo rat micronucleus test with abacavir and lamivudine in combination were negative.

Lamivudine has not shown any genotoxic activity in the in vivo studies. Abacavir has a weak potential to cause chromosomal damage both in vitro and in vivo at high tested concentrations.

The carcinogenic potential of a combination of dolutegravir, abacavir and lamivudine has not been tested. Dolutegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat. In long-term oral carcinogenicity studies in rats and mice, lamivudine did not show any carcinogenic potential. Carcinogenicity studies with orally administered abacavir in mice and rats showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumours. Malignant tumours occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in rats in the thyroid gland of males and in the liver, urinary bladder, lymph nodes and the subcutis of females.

The majority of these tumours occurred at the highest abacavir dose of 330 mg/kg/day in mice and 600 mg/kg/day in rats. The exception was the preputial gland tumour which occurred at a dose of 110 mg/kg in mice. The systemic exposure at the no effect level in mice and rats was equivalent to 3 and 7 times the human systemic exposure during therapy. While the clinical relevance of these findings is unknown, these data suggest that a potential carcinogenic risk to humans is outweighed by the clinical benefit.

Repeat-dose toxicity

The effect of prolonged daily treatment with high doses of dolutegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (up to 26 weeks) and in monkeys (up to 38 weeks). The primary effect of dolutegravir was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures approximately 38 and 1.5 times the 50 mg human clinical exposure based on AUC, respectively. Because gastrointestinal (GI) intolerance is considered to be due to local active substance administration, mg/kg or mg/m2 metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity. GI intolerance in monkeys occurred at 30 times the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human), and 11 times the human mg/m2 equivalent dose for a total daily clinical dose of 50 mg.

In toxicology studies abacavir was shown to increase liver weights in rats and monkeys. The clinical relevance of this is unknown. There is no evidence from clinical studies that abacavir is hepatotoxic. Additionally, autoinduction of abacavir metabolism or induction of the metabolism of other medicinal products hepatically metabolised has not been observed in humans.

Mild myocardial degeneration in the heart of mice and rats was observed following administration of abacavir for two years. The systemic exposures were equivalent to 7 to 21 times the expected systemic exposure in humans. The clinical relevance of this finding has not been determined.

Reproductive toxicology

In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir, lamivudine and abacavir were shown to cross the placenta.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 17 of gestation did not elicit maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity (50 times the 50 mg human clinical exposure when administered in combination with abacavir and lamivudine based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity (0.74 times the 50mg human clinical exposure when administered in combination with abacavir and lamivudine based on AUC). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.74 times the 50 mg human clinical exposure when administered in combination with abacavir and lamivudine based on AUC).

Lamivudine was not teratogenic in animal studies but there were indications of an increase in early embryonic deaths in rabbits at relatively low systemic exposures, comparable to those achieved in humans. A similar effect was not seen in rats even at very high systemic exposure.

Abacavir demonstrated toxicity to the developing embryo and foetus in rats, but not in rabbits. These findings included decreased foetal body weight, foetal oedema, and an increase in skeletal variations/malformations, early intra-uterine deaths and still births. No conclusion can be drawn with regard to the teratogenic potential of abacavir because of this embryo-foetal toxicity.

Fertility studies in rats have shown that dolutegravir, abacavir and lamivudine have no effect on male or female fertility.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Microcrystalline cellulose, mannitol, sodium starch glycolate, povidone, magnesium stearate.

Film-coating:

Macrogol/polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc and titanium dioxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package. Protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

HDPE container containing 30 tablets and 90 tablets.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 05.10.2023

30' HDPE: NDC 59651-091-30

90's HDPE: NDC 59651-091-90

POM

TMDA. Reg. No.: TZ 20 H 0115
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXX
Rwanda Reg. No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg. No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX X

Go to Contents …

Package Leaflet: Information for the patient

Ablado

"ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg and LAMIVUDINE 300 mg TABLETS"

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

In this leaflet

1. What Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets is and what it is used for
2. Before you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets
3. How to take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets
6. Further information

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets is a medicine that contains three active ingredients used to treat HIV infection: abacavir, lamivudine and dolutegravir. Abacavir and lamivudine belong to a group of anti-retroviral medicines called nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called integrase inhibitors (INIs).

The Marketing Authorisation Holder for **Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets is**:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets are manufactured by:

APL Healthcare Limited,
Unit – IV, Plot No.16, APIIC,
Multi Products SEZ, Menakuru Village,
Naidupeta Mandal, Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

1. What Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets are and what it is used for

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets is a medicine that contains three active ingredients used to treat HIV infection: abacavir, lamivudine and dolutegravir. Abacavir and lamivudine belong to a group of anti-retroviral medicines called nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called integrase inhibitors (INIs).

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets are used to treat HIV **(human immunodeficiency virus) infection** in adults and children over 12 years old who weigh at least 40 kg.

Before you are prescribed Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets your doctor will arrange a test to find out whether you carry a particular type of gene called HLA-B*5701. Abacavir, Doluteggravir Lamivudine Tablets should not be used in patients who are known to carry the HLA-B*5701 gene. Patients with this gene are at a high risk of developing a serious hypersensitivity (allergic) reaction if they use Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets (see 'hypersensitivity reactions' in section 4).

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets does not cure HIV infection; it reduces the amount of virus in your body, and keeps it at a low level. It also increases the number of CD4 cells in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

Not everyone responds to treatment with Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets in the same way. Your doctor will monitor the effectiveness of your treatment.

2. Before you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

Do not take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets:

- if you are allergic (hypersensitive) to dolutegravir, abacavir (or any other medicine containing abacavir), or lamivudine, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). Carefully read all the information about hypersensitivity reactions in Section 4.
- if you are taking a medicine called dofetilide (to treat heart conditions).

→ If you think any of these apply to you, tell your doctor.

Warnings and Precautions

IMPORTANT — Hypersensitivity reactions

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets contains abacavir and dolutegravir. Both of these active ingredients can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction, You should never take abacavir or abacavir-containing products again if you have a hypersensitivity reaction: it can be life threatening.

You must carefully read all the information under 'Hypersensitivity reactions' in the panel in Section 4.

The Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets pack includes an **Alert Card** to remind you and medical staff about hypersensitivity.

Detach this card and keep it with you at all times.

Some people taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets or other combination treatments for HIV are more at risk of serious side effects than others. You need to be aware of the extra risks:

- if you have moderate or severe liver disease
- if you have ever had **liver disease**, including hepatitis B or C (if you have hepatitis B infection, don't stop Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets without your doctor's advice, as your hepatitis may come back)
- if you have a kidney problem

→ **Talk to your doctor if any of these apply to you before using Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.** You may need extra check-ups, including blood tests, while you're taking your medicine. See Section 4 for more information.

Abacavir hypersensitivity reactions

Even patients who don't have the HLA-B*5701 gene may still develop a **hypersensitivity reaction** (a serious allergic reaction).

→ **Carefully read all the information about hypersensitivity reactions in Section 4 of this leaflet.**

Risk of heart attack

The possibility that abacavir increases the risk of having a heart attack cannot be excluded.

→**Tell your doctor** if you have heart problems, if you smoke, or have other illnesses that may increase your risk of heart disease such as high blood pressure or diabetes. Don't stop taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets unless your doctor advises you to do so.

Look out for important symptoms

Some people taking medicines for HIV infection develop other conditions, which can be serious. These include:

- symptoms of infections and inflammation
- joint pain, stiffness and bone problems

You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

→**Read the information 'Other possible side effects of combination therapy for HIV' in Section 4 of this leaflet.**

Protect other people

HIV infection is spread by sexual contact with someone who has the infection, or by transfer of infected blood (for example, by sharing injection needles). You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. so it is important you take your medicine exactly as your doctor has told you. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

Children

This medicine is not for children under 12 years of age. The use of Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets in children under 12 years of age has not yet been studied.

Other medicines and Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Don't take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets with the following medicine:

- dofetilide, used in **multiple sclerosis**

Some medicines can affect how Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets works, or make it more likely that you will have side effects. Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets can also affect how some other medicines work.

Tell your doctor if you are taking any of the medicines in the following list:

- metformin, to treat diabetes
- medicines called **antacids,** to treat **indigestion** and **heartburn. Do not take an antacid** during the 6 hours before you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, or for at least 2 hours after you take it. (See also Section 3).

- supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium. **If you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets with food**, you can take supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium at the same time as Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets. **If you do not take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets with food, do not take supplements** or **multivitamins containing calcium, iron or magnesium** during the 6 hours before you take, or for at least 2 hours after you take it (see also Section 3).
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine or tipranavir/ritonavir, to **treat HIV infection**
- medicines (usually liquids) containing sorbitol and other sugar alcohols (such as xylitol, mannitol, lactitol or maltitol), if taken regularly
- other medicines containing lamivudine, used to treat HIV infection or **hepatitis B infection**
- cladribine, used to treat **hairy cell leukaemia**
- rifampicin, to treat tuberculosis (TB) and other **bacterial infections**
- trimethoprim/sulfamethoxazole, an antibiotic to treat **bacterial infections**
- phenytoin and phenobarbital, to treat **epilepsy**
- oxcarbazepine and carbamazepine, to treat **epilepsy and bipolar disorder**
- **St. John's wort** (Hypericum perforatum), a herbal remedy to treat **depression**
- **methadone**, used as a **heroin substitute**. Abacavir increases the rate at which methadone is removed from the body. If you are taking methadone, you will be checked for any withdrawal symptoms. Your methadone dose may need to be changed.
- Riociguat, used to treat high blood pressure in the blood vessels (the pulmonary arteries) that carry blood from the heart to the lungs. Your doctor may need to reduce your riociguat dose, as abacavir may increase riociguat blood levels.

→**Tell your doctor or pharmacist** if you are taking any of these. Your doctor may decide to adjust your dose or that you need extra checkups.

Pregnancy

If you are pregnant, think you may be pregnant, or if you are planning to have a baby:

→ Talk to your doctor about the risks and benefits of taking.

Taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets at the time of becoming pregnant or during the first six weeks of pregnancy, may increase the risk of a type of birth defect, called neural tube defect, such as spina bifida (malformed spinal cord).

If you could get pregnant while receiving Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets:

→ **Talk to your doctor** and discuss whether there is a need for contraception, such as condom or pills.

Tell your doctor immediately if you become pregnant or are planning to become pregnant. Your doctor will review your treatment. Do not stop taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets without consulting your doctor, as this may harm you and your unborn child.

Breast-feeding

It is recommended women who are HIV-positive do not breast-feed because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

A small amount of the ingredients in Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets can also pass into your breast milk.

If you are breast-feeding, or thinking about breast-feeding:

→ **Talk to your doctor immediately**.

Driving and using machines

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets can make you dizzy and have other side effects that make you less alert.

→ **Don't drive or operate machinery** unless you are sure your alertness has not been affected.

Important information about the contents of Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dosage unit, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- **The usual dose is one tablet once a day**

Swallow the tablet with some liquid. Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets can be taken with or without food.

Use in children and adolescents

Children and adolescents aged between 12 and 17 years and weighing at least 40 kg can take the adult dose of one tablet once a day.

Do not take an antacid during the 6 hours before you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, or for at least 2 hours after you take it. Other acid-lowering medicines like ranitidine and omeprazole can be taken at the same time as Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

→Talk to your doctor for further advice on taking antacid medicines with Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

If you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets with food, you can take supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium at the same time as Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets. **If you do not take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets with food**, do not take a supplement or multivitamin containing calcium, iron or magnesium during the 6 hours before you take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets or for at least 2 hours after you take it.

→Talk to your doctor for further advice on taking calcium supplements, iron supplements or multivitamins with Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

If you take more Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets than you should

If you take too many tablets of Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, contact your **doctor or pharmacist for advice**. If possible, show them the Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets pack.

If you forget to take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

If you miss a dose, take it as soon as you remember. But if your next dose is due within 4 hours, skip the dose you missed and take the next one at the usual time. Then continue your treatment as before.

→**Don't take a double dose** to make up for a missed dose.

If you have stopped taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

If you have stopped taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets for any reason — especially because you think you are having side effects, or because you have another illness:

Talk to your doctor before you start taking it again. Your doctor will check whether your symptoms were related to a hypersensitivity reaction. If the doctor thinks they may be related to a hypersensitivity reaction, **you will be told never again to take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, or any other medicine containing abacavir or dolutegravir**. It is important that you follow this advice.

If your doctor advises that you can start taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets again, you may be asked to take your first doses in a place where you will have ready access to medical care if you need it.

4. Possible side effects

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

Like all medicines, this medicine can cause side effects, but not everybody gets them.

Abacavir can cause a hypersensitivity reaction (a serious allergic reaction), especially in people who carry a particular type of gene called HLA-B*5701. Even patients who don't have the HLA-B*5701 gene may still develop **a hypersensitivity reaction**, described in this leaflet in the panel headed 'Hypersensitivity reactions. **It is very important that you read and understand the information about this serious reaction**.

As well as the side effects listed below for Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, other conditions can develop during combination therapy for HIV.

It is important to read the information in this section under the heading 'Other possible side effects of combination therapy for HIV'.

Hypersensitivity Reactions

Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets contains abacavir and dolutegravir. Both of these active ingredients can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction.

These hypersensitivity reactions have been seen more frequently in people taking medicines that contain abacavir.

Who gets these reactions?

Anyone taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets could develop a hypersensitivity reaction, which could be life threatening if they continue to take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

You are more likely to develop this reaction if you have a gene called HLA-B*5701 (but you can get a reaction even if you don't have this gene). You should have been tested for this gene before Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets was prescribed for you. If you know you have this gene, tell your doctor.

What are the symptoms?

The most common symptoms are:

fever (high temperature) and **skin rash**.

Other common symptoms are:

nausea (feeling sick), vomiting (being sick), diarrhoea, abdominal (stomach)

pain, severe tiredness

Other symptoms include:

pains in the joints or muscles, swelling of the neck, shortness of breath, sore throat, cough, occasional headaches, inflammation of the eye (conjunctivitis), mouth ulcers, low blood pressure, tingling or numbness of the hands or feet.

When do these reactions happen?

Hypersensitivity reactions can start at any time during treatment with Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, but are more likely during the first 6 weeks of treatment.

Contact your doctor immediately:

1 if you get a skin rash, OR

2 if you get symptoms from at least 2 of the following groups:

- **fever**
- **shortness of breath, sore throat or cough**
- **nausea or vomiting, diarrhoea or abdominal pain**
- **severe tiredness or aches and pains, or generally feeling ill.**

Your doctor may advise you to stop taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets.

If you have stopped taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

If you have stopped taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets because of a hypersensitivity reaction, **you must NEVER AGAIN take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, or any other medicine containing abacavir.** If you do, within hours, your blood pressure could fall dangerously low, which could result in death. You should also never again take medicines containing dolutegravir.

If you have stopped taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets for any reason — especially because you think you are having side effects, or because you have other illness:

Talk to your doctor before you start again. Your doctor will check whether your symptoms were related to a hypersensitivity reaction. If the doctor thinks they may have been, **you will then be told never again to take Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, or any other medicine containing abacavir**. You may also be told never again to take any other medicine containing dolutegravir. It is important that you follow this advice.

Occasionally, hypersensitivity reactions have developed in people who start taking abacavir containing products again, but who had only one symptom on the Alert Card before they stopped taking it.

Very rarely, patients who have taken medicines containing abacavir in the past without any symptoms of hypersensitivity have developed a hypersensitivity reaction when they start taking these medicines again.

If your doctor advises that you can start taking Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets again, you may be asked to take your first doses in a place where you will have ready access to medical care if you need it.

If you are hypersensitive to Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets, return all your unused Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets tablets for safe disposal. Ask your doctor or pharmacist for advice.

The Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets pack includes an Alert Card, to remind you and medical staff about hypersensitivity reactions.

Detach this card and keep it with you at all times.

Very common side effects

These may affect more than 1 in 10 people:

- headache
- diarrhoea
- feeling sick (nausea)
- difficulty in sleeping (insomnia)
- lack of energy (fatigue)

Common side effects

These may affect **up to 1 in 10 people:**

- hypersensitivity reaction (see 'Hypersensitivity reactions' earlier in this section)
- loss of appetite
- rash
- itching (pruritus)
- being sick (vomiting)
- stomach (abdominal) pain
- stomach (abdominal) discomfort
- indigestion
- wind (flatulence)
- dizziness
- abnormal dreams
- nightmares
- depression (feelings of deep sadness and unworthiness)
- tiredness
- fever (high temperature)
- cough
- irritated or runny nose
- hair loss
- muscle pain and discomfort
- joint pain
- feeling weak
- general feeling of being unwell

Common side effects that may show up in blood tests are:

- an increase in the level of liver enzymes

Uncommon side effects

These may affect **up to 1 in 100 people:**

- inflammation of the liver (hepatitis)
- suicidal thoughts and behaviours (particularly in patients who have had depression or mental health problems before)

Uncommon side effects that may show up in blood tests are:

- a decreased number of cells involved in blood clotting (thrombocytopenia).
- a low red blood cell count (anaemia) or low white blood cell count (neutropenia)
- an increase in sugar (glucose) in the blood
- an increase in triglycerides (type of fat) in the blood

Rare side effects

These may affect **up to 1 in 1000** people:

- inflammation of the pancreas (pancreatitis)
- breakdown of muscle tissue.

Rare side effects that may show up in blood tests are:

- increase in an enzyme called amylase

Very rare side effects

These may affect up to 1 in 10,000 people:

- numbness, tingly feelings in the skin (pins and needles)
- sensation of weakness in the limbs
- skin rash, which may form blisters and looks like small targets (central dark spots surrounded by a paler area, with a dark ring around the edge) (erythema multiforme)
- a widespread rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens–Johnson syndrome), and a more severe form causing skin peeling in more than 30% of the body surface (toxic epidermal necrolysis)
- lactic acidosis (excess lactic acid in the blood).

Very rare side effects that may show up in blood tests are:

- a failure of the bone marrow to produce new red blood cells (*pure red cell aplasia).*

If you get any side effects

→**Talk to your doctor**. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Other possible side effects of combination therapy for HIV

Combination therapy such as Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets may cause other conditions to develop during HIV treatment.

Symptoms of infection and inflammation

People with advanced HIV infection or AIDS have weak immune systems, and are more likely to develop serious infections (opportunistic infections). Such infections may have been "silent" and not detected by the weak immune system before treatment was started. After starting treatment, the immune system becomes stronger, and may attack the infections, which can cause symptoms of infection or inflammation. Symptoms usually include fever, plus some of the following:

- headache
- stomach ache
- difficulty breathing

In rare cases, as the immune system becomes stronger, it can also attack healthy body tissue (autoimmune disorders). The symptoms of autoimmune disorders may develop many months after you start taking medicine to treat your HIV infection. Symptoms may include:

- palpitations (rapid or irregular heartbeat) or tremor
- hyperactivity (excessive restlessness and movement)
- weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body.

If you get any symptoms of infection and inflammation or if you notice any of the symptoms above:

→**Tell your doctor immediately**. Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice

Joint pain, stiffness and bone problems

Some people taking combination therapy for HIV develop a condition called *osteonecrosis.* In this condition, parts of the bone tissue die because of reduced blood supply to the bone. People may be more likely to get this condition:

- if they have been taking combination therapy for a long time
- if they are also taking anti-inflammatory medicines called corticosteroids
- if they drink alcohol
- if their immune systems are very weak
- if they are overweight.

Signs of osteonecrosis include:

- stiffness in the joints
- aches and pains (especially in the hip, knee or shoulder)
- difficulty moving.

If you notice any of these symptoms:

→ **Tell your doctor.**

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet, please report it immediately via following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com". By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

- Do not store above 30°C. Store in the original package.
- Keep Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets in the original container.
- Do not use Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets if the seal over the bottle opening is broken or missing.
- Keep the bottle tightly closed. Protect from moisture.
- The bottle contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Keep the desiccant packet in the bottle. Do not remove the desiccant packet.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Further information

What Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets contains

- The active substances are Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine.

Each film-coated tablet contains Abacavir sulfate USP equivalent to 600 mg of abacavir, Dolutegravir sodium equivalent to dolutegravir 50 mg and Lamivudine USP 300 mg.

- The other ingredients in the tablet core are Microcrystalline cellulose, mannitol, sodium starch glycolate, povidone, magnesium stearate.

- The other ingredients in the tablet film coating are Macrogol/polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc and titanium dioxide.

What Abacavir, Dolutegravir Lamivudine Tablets looks like and contents of the pack

Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets are White to off white, oval shaped, biconvex, film-coated tablets and debossed with "N" on one side and with "17" on other side.

The film-coated tablets are provided in bottles containing 30 & 90 tablets.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ablado

"ABACAVIR 600 mg, DOLUTÉGRAVIR 50 mg et LAMIVUDINE 300 mg, COMPRIMÉS"

1. Nom du produit pharmaceutique fini

Comprimés d'abacavir 600 mg, de dolutégravir 50 mg et de lamivudine 300 mg

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient du sulfate d'abacavir USP équivalent à 600 mg d'abacavir, du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et de la lamivudine USP 300 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Les comprimés d'abacavir 600 mg, de dolutégravir 50 mg et de lamivudine 300 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe et portant l'inscription «N» sur une face et «17» sur l'autre.

4. Informations cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg.

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg)

La posologie recommandée de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé une fois par jour.

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Une formulation séparée de dolutégravir est nécessaire lorsqu'un ajustement de la dose est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (par exemple, rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir).

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, le patient doit la prendre dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2). Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale

L'administration de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition à la lamivudine est significativement augmentée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, par conséquent, l'utilisation de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Voir les rubriques 4.4 et 4.8.

Co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont substrats du transporteur de cations organiques (OCT) 2, incluant notamment la fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine ; voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8) qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.

- Un traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir.

- Le traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doit être immédiatement interrompu si une réaction d'hypersensibilité est suspectée**,** même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés.

- Après l'arrêt du traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit.**

- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.

- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg.

Description clinique des réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins d'1% des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'organes, comme des atteintes hépatiques sévères.

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi -totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique 4.8 (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.** Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vita**l. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (voir rubrique 4.8 « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible**.**

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Pour les lipides, il existe dans certains cas des preuves de l'effet du traitement, tandis que pour la prise de poids, il n'y a pas de preuves solides établissant un lien avec un traitement particulier. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Atteinte hépatique

La tolérance et l'efficacité de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sous-jacents significatifs. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antiviral supplémentaire est, par conséquent, généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

Si le traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (souvent désignées par PPC). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. (Voir la précédente rubrique « Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C » et voir également la rubrique 4.8).

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post -natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Infarctus du myocarde

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Administration chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg peuvent avoir une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que celle des patients ayant une clairance de la créatinine ≥50 mL/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés contrôlés comparant Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg aux composants individuels chez des patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et ayant eu une adaptation de dose de lamivudine. Dans les premiers essais menés avec la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine étaient associées à une toxicité hématologique plus fréquente (neutropénie et anémie), bien que des arrêts dus à une neutropénie ou à une anémie ont été rapportés pour chacune des toxicités chez <1% des sujets. D'autres événements indésirables liés à la lamivudine (tels que des troubles gastro-intestinauxet des atteintes hépatiques) peuvent survenir.

Les patients ayant une clairance de la créatinine constante comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doivent être surveillés afin de rechercher des événements indésirables liés à la lamivudine, notamment une toxicité hématologique. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, une adaptation posologique de la lamivudine, conformément à l'information produit de la lamivudine, est indiquée, qui ne peut être obtenue avec Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour établir le schéma thérapeutique.

Résistance à des médicaments

Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandée chez ces patients.

Interactions médicamenteuses

La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine ou l'association tipranavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenants des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. Si Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est administré à jeun, il est recommandé de prendre les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg (voir rubrique 4.5).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (voir rubrique 4.5). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine, sauf si un ajustement de la dose de dolutégravir est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées avec chacun des composants peuvent se produire avec Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Par conséquent, l'administration concomitante de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1,

l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la Pgp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains médicaments antiacides (voir Tableau 1).

L'abacavir est métabolisé par l'UGT (UGT2B7) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs (par exemple : rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) ou d'inhibiteurs (par exemple : acide valproïque) de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire de l'OCT2 et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). Une augmentation des concentrations plasmatiques de lamivudine induite par le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicament) a été démontrée, cependant celle-ci n'était pas cliniquement significative (voir Tableau 1). Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la co-administration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*. La lamivudine est également substrat du transporteur d'entrée hépatique OCT1. L'élimination par voie hépatique jouant un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, les interactions médicamenteuses induites par l'inhibition de l'OCT1 sont peu susceptibles d'être cliniquement significatives.

Bien que l'abacavir et la lamivudine soient des substrats de la BCRP et de la P-gp in vitro, il est peu probable que les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux aient un impact cliniquement pertinent sur les concentrations de lamivudine ou d'abacavir étant donné leurs biodisponibilités absolues élevées (voir rubrique 5.2).

Effet du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, voir la rubrique 5.2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé l'absorption rénale des transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et AT3. Compte tenu de l'absence d'effet sur la pharmacocinétique in vivo du ténofovir, substrat de l'OAT, l'inhibition in vivo de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée in vivo. L'olutegravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3. In vitro, l'abacavir a démontré son potentiel à inhiber le CYP1A1 et un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4. L'abacavir était un inhibiteur de MATE1 [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 1).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

In vitro, l'abacavir a montré un potentiel à inhiber le CYP1A1 et un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4. L'abacavir est un inhibiteur de MATE1 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

In vitro, la lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Le Tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Les interactions établies et théoriques avec certains antirétroviraux et médicaments non antirétroviraux sont répertoriées dans le tableau 1.

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; « Cmax » signifie la concentration maximale observée). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif, cependant il est représentatif des classes étudiées.

Tableau1: Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
Médicaments antirétroviraux		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% Cmax ↓ 52% Ç ↓ 88% Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration d'étravirine sans inhibiteur de protéase boosté (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% Cmax ↑ 7% C ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% Cmax ↓ 12% C ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% Cmax ↓ 39% C ↓ 75% Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration d'éfavirenz (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concen- tration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration de la névirapine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% Cmax ↑ 13% C ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% Cmax ↓ 3% C↓8% Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Interaction non étudiée.	L'utilisation de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (voir rubrique 4.4)
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC↑91% Cmax ↑ 50 % C↑180% Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% Cmax ↑ 34% C ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% Cmax ↓ 47% C ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration de l'association tipranavir+ritonavir (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir↓ ASC ↓ 35% Cmax ↓ 24% C ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprénavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% Cmax ↔ 0% C24↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir ASC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% Cmax ↓ 11% C ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% Cmax ↑ 29% C ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Médicaments anti-infectieux		
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Interaction non étudiée. Lamivudine: ASC ↑43% Cmax ↑7% Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole: ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucune adaptation posologique de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).
Antimycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% Cmax ↓ 43% C ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration de la rifampicine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir sectio 4.2).
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% Cmax ↑ 16% C ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% Cmax ↓ 33% C ↓ 73%	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration de la carbamazépine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Phénobarbital/Dolutégravir Phenytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; une diminu- tion est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration de ces inducteurs métaboliques (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)		
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cytotoxiques		

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Opioïdes		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir: ASC ↔ Cmax ↓35% Méthadone: CL/F ↑22%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Rétinoïdes		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Divers		
Alcool		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Abacavir: ASC ↑ 41% Ethanol: ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sorbitol		
Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% Cmax ↓ 28% ; 52% , 55%	La co-administration chronique de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.
Inhibiteurs des canaux potassiques		
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)/Dolutégravir	Fampridine ↑	La co-administration avec le dolutégravir peut provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de fampridine via l'inhibition du transporteur OCT2 ; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampridine avec Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiacides et compléments alimentaires		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg (au moins 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg).
Suppléments en calcium/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	- Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. - Si Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg est pris à jeun, ces suppléments doivent être pris au minimum 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg. Les réductions mentionnées de l'exposition au dolutégravir ont été observées lors de la prise de dolutégravir et de ces suppléments à jeun. Après la prise de nourriture, les changements de l'exposition suite à la prise concomitante de suppléments contenant du calcium ou du fer ont été modifiés par l'effet de la nourriture, conduisant à une exposition similaire à celle obtenue avec le dolutégravir administré à jeun.
Suppléments en fer / Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés (contenant du calcium, du fer et du magnésium) /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32%	
Corticosteroïdes		

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% Cmax ↑ 6% C ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antidiabétiques		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% Cmax ↑ 66% En cas de co- administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % Cmax ↑ 111%	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).
Produits de phytothérapie		
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, pendant la durée de la co-administration du millepertuis (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Contraceptifs oraux		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% Cmax ↓ 1% Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2% Cmax ↓ 11%	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo- stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg.
Antihypertenseur		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ *In vitro*, l'abacavir inhibe le CYP1A1. L'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des patients VIH recevant Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg a conduit à une ASC(0-∞) du riociguat environ trois fois plus élevée comparée à l'ASC(0-∞) historique du riociguat rapportée chez des sujets sains.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat. Consultez l'information produit du riociguat afin de connaître les recommandations posologiques.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies de fermeture du tube neural avec le dolutégravir (un composant de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, voir ci-dessous), et envisager l'utilisation de moyens de contraception efficaces.

Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doivent être discutés avec la patiente.

Grossesse

L'expérience clinique, issue d'une étude observationnelle sur les issues de grossesse menée au Botswana, montre une légère augmentation des anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants de mère ayant pris un traitement contenant du dolutégravir au moment de la conception; 7 cas sur 3591 naissances (0,19%; IC à 95% 0,09%, 0,40%), comparé à 21 cas sur 19 361 naissances (0,11% ; IC à 95% 0,07%, 0,17%) chez les enfants de mère ayant pris un traitement ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception.

L'incidence des anomalies de fermeture du tube neural au sein de la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances d'enfant vivant (0,05 à 0,1 %). La plupart des anomalies de fermeture du tube neural surviennent au cours des quatre premières semaines du développement embryonnaire après la conception (environ 6 semaines après la date des dernières règles). Si une grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, pendant le traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, les bénéfices et les risques liés à la poursuite de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg versus le switch vers un autre traitement antirétroviral doivent être discutés avec la patiente en tenant compte de l'âge gestationnel et de la période critique de développement d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures chez plus de 600 femmes exposées au dolutégravir pendant la grossesse, mais sont actuellement insuffisantes pour répondre à la question du risque d'anomalies de fermeture du tube neural.

Dans les études de toxicologie de la reproduction chez l'animal avec le dolutégravir, aucun effet indésirable sur le développement, y compris les anomalies du tube neural, y compris les anomalies du tube neural, n'a été identifié (voir rubrique 5.3). Il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta chez les animaux.

Les données issues de plus de 1 000 grossesses exposées au dolutégravir pendant les deuxième et troisième trimestre n'ont pas mis en évidence de risque accru de toxicité fœtale/néo-natale. Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg peut être utilisé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse lorsque le bénéfice attendu est considéré comme supérieur au risque potentiel pour le foetus.

En ce qui concerne la lamivudine, un nombre important de données (plus de 5200 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 1200 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités. On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés/nourrissons.

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires «mère/enfant» traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, considérés comme étant possiblement ou probablement reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

La plupart des effets listés dans le tableau ci -après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique 4.4). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

L'évènement indésirable le plus sévère, possiblement relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et le paragraphe « Description de certains effets indésirables » dans cette rubrique).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement par les composants de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (<1/10 000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées : des études cliniques de phase IIb à IIIb ou après commercialisation ; et des effets indésirables liés au traitement par dolutégravir, abacavir et lamivudine, observés au cours des études cliniques et après commercialisation, lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres antirétroviraux.

Fréquence	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Peu fréquent :	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Très rare :	érythroblastopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent :	anorexie
Peu fréquent :	hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Très rare :	acidose lactique
Affections psychiatriques **:**	
Très fréquent :	Insomnie
Fréquent :	rêves anormaux, dépression, anxiété,cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence, léthargie

Très rare :	neuropathie périphérique, paresthésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent :	toux, symptomatologie nasale
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	pancréatite
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent :	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	rash, prurit, alopécie
Très rare :	érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent :	Arthralgies, troubles musculaires (dont myalgie)
Rare :	rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	asthénie, fièvre, malaise
Autres **:**	
Fréquent :	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), Élévations ALT/AST
Rare :	Elévation de l'amylase

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutégravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit. Se référer à la rubrique 4.4 pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg.

Hypersensibilité au dolutégravir

Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères.

Hypersensibilité à l'abacavir

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

Affections de la peau et du **Eruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).

Affections gastro-intestinales **Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales**, ulcérations buccales.

Affections respiratoires, **Dyspnée**, **toux**, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Effets divers **Fièvre, léthargie, malaise**, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.

Affections du système nerveux / psychiatriques **Céphalées**, paresthésie.

Affections hématologiques Lymphopénie.

Affections hépatobiliaires **Perturbations du bilan hépatique**, hépatite, insuffisance hépatique.

Affections musculo- squelettiques **Myalgie**, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.

Affections du rein et des voies urinaires Elévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rare cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto- immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutégravir.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg dans la population pédiatrique. Chaque composant de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg a été étudié individuellement chez les adolescents (de 12 à 17 ans).

Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via adresse électronique: pharmacovigilance@aurobindo.com»

4.9 Surdosage

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux.

Code ATC : J05AR13

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

L'abacavir et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2. L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (voir rubrique 5.2). La lamivudine-triphosphate (un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de lymphocytes activés du sang périphérique et de monocytes/macrophages. La concentration en substance active nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50 % (CI50 –concentration inhibitrice 50 %) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

La CI50 du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI50 similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI50 moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI50 moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Pour l'abacavir, la CI50 moyenne sur les souches VIH-1IIIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CI50 de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CI50 moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine.

Les CI50 de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le Groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CI50 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous -types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI50 < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI50 < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés (stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir). En outre, la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Effet du sérum humain

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI90 ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/ml.

Des études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Résistance

Résistance in vitro: *(dolutégravir)*

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (Indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (Indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listées en tant que mutations secondaires pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagénèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20ème semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagénèse dirigée (Indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires (sauf dans le cas de la mutation Q148) dans des expériences de mutagénèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure à un niveau équivalent ou proche de celui du type sauvage. Pour les virus présentant la mutation Q148, une augmentation de l'indice de résistance au dolutégravir est observée lorsque le nombre de mutations secondaires augmente. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été cohérent avec celui observé au cours des expériences *in vitro* de mutagénèse dirigée. Au cours des passages successifs de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (Indice de résistance inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (Indice de résistance égal à 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir se sont ajoutées avec une augmentation importante de l'indice de résistance jusqu'à des valeurs > 10. Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (Indice de résistance par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

La sensibilité au dolutégravir a été analysée sur 705 isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir. Parmi ces 705 isolats cliniques, 94% d'entre eux présentaient un indice de résistance < 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo: (dolutégravir)

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI au cours des essais de phases IIb et III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échec aux traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

Résistance in vitro et in vivo: (abacavir et lamivudine)

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro* par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la CI50, inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I ou M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Ce variant survient à la fois *in vitro* et chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. La mutation M184V montre une sensibilité à la lamivudine fortement réduite et une diminution de la capacité de réplication virale *in vitro*. La mutation M184V est associée à une augmentation de la résistance à l'abacavir d'environ deux fois mais ne confère pas de résistance clinique à l'abacavir.

Des isolats résistants à l'abacavir peuvent également montrer une réduction de la sensibilité à la lamivudine. Des virus porteurs de la mutation K65R, avec ou sans la mutation M184V/I, et des virus porteurs de la mutation L74V et M184V/I, ont montré une sensibilité réduite à l'association abacavir/lamivudine.

Des résistances croisées entre le dolutégravir ou l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables.

Effets sur l'électrocardiogramme

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses de dolutégravir environ 3 fois supérieures à la dose clinique. Aucune étude similaire n'a été menée avec l'abacavir ou la lamivudine.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de traitement, repose sur les analyses de données obtenues dans le cadre de plusieurs études cliniques. Ces analyses incluaient deux études internationales randomisées, menées en double aveugle et contrôlées versus comparateur actif, SINGLE (ING114467) et SPRING-2 (ING113086), une étude internationale, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, FLAMINGO (ING114915) et une étude de non infériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, ARIA (ING117172).

L'étude de non-infériorité STRIIVING (201147) était une étude de switch (changement de traitement) multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, qui a été réalisée chez des sujets virologiquement contrôlés et ne présentant aucun antécédent de résistance documentée à un traitement antirétroviral, quelle qu'en soit la classe.

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 400 mg de raltégravir deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 40%) ou TDF/FTC (environ 60%), administrée en ouvert.

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 800 mg/100mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 33%) ou TDF/FTC (environ 67%).

A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 % ; IC 95% : [4,7 ; 20,2]. Les taux de réponse à 96 semaines étaient de 82 % pour le groupe DTG+ABC/3TC et de 75% pour le groupe DRV/r+ABC/3TC.

Dans l'étude ARIA (ING117172), étude de non-infériorité multicentrique randomisée, menée en ouvert, contrôlée versus comparateur actif et en groupes parallèles, 499 femmes adultes infectées par le VIH-1 et naïves de traitement antirétroviral ont été randomisées (1:1) afin de recevoir, soit l'association fixe DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg, soit 300 mg d'atazanavir + 100 mg de ritonavir + l'association fixe ténofovir disoproxil (245 mg) / emtricitabine (200 mg) (ATV+RTV+TDF/FTC) ; tous les traitements ont été administrés en une prise par jour.

STRIIVING (201147) est une étude de non-infériorité de 48 semaines, multicentrique et randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez des patients sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance documentée à un traitement antirétroviral quelle qu'en soit la classe. Les sujets virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/ml) ont été randomisés (1:1) afin de soit, continuer leur traitement antirétroviral en cours (2 INTI associés à un IP, INNTI ou INI), soit de changer leur traitement par l'association fixe ABC/DTG/3TC en une prise par jour (Switch précoce). La co-infection par le virus de l'hépatite B constituait un des principaux critères d'exclusion.

Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (66 %) ou africaine (28 %) et de sexe masculin (87 %). Les principaux modes de transmission du virus étaient homosexuel (73 %) ou hétérosexuel (29 %) . La proportion de sujets ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite C (VHC) était de 7 %. La durée médiane depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral était d'environ 4,5 ans.

A 24 semaines, le taux de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe traité par l'association fixe ABC/DTG/3TC (85 %) était statistiquement non-inférieur à celui du groupe 'traitement antirétroviral en cours' (88 %). La différence ajustée et l'IC 95 % [ABC/DTG/3TC versus traitement antirétroviral en cours] étaient de : 3,4 % ; IC 95 %: [-9,1 ; 2,4]. Après 24 semaines, tous les sujets restants ont changé leur traitement pour l'association fixe ABC/DTG/3TC (Switch tardif). A 48 semaines, les taux de suppression virologique ont été maintenus de façon similaire dans les groupes «Switch précoce» et «Switch tardif».

Résistance *de novo* des patients n'ayant pas répondu au traitement au cours des études SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées.

Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutation de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de résistance

de novo n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus VIH-1.

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70%) (âgés de 12 à 17 ans) traités par du dolutégravir une fois par jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) associé à un traitement de fond optimisé avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

A 24 semaines, 20 des 23 enfants et adolescents (87%) avaient une diminution >1 log10 copies/ml du taux d'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion ou un taux d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml. Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de l'échec virologique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg s'est révélé bioéquivalent à l'administration d'un comprimé de dolutégravir seul et d'un comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC). Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n=66) l'administration d'une dose unique de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg (sujets à jeun). Dans cette étude, l'effet d'un repas riche en graisses sur le comprimé de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n=12). La concentration plasmatique Cmax et l'ASC du dolutégravir après administration de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg à jeun. Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif (voir paragraphe Absorption). L'effet de la nourriture sur l'exposition plasmatique à l'abacavir et à la lamivudine après administration de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg avec un repas riche en graisses a été très semblable à celui précédemment observé avec l'association fixe ABC/3TC. Ces résultats indiquent que Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg peut être administré avec ou sans nourriture.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement absorbés après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et 80 à 85 %. La valeur moyenne du tmax est respectivement d'environ 2 à 3 heures (après administration sous forme de comprimé), 1,5 heure et 1,0 heure pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont été : ASC(0-24) = 53,6 (27) µg.h/ml, Cmax = 3,67 (20) µg/ml, et Cmin = 1,11 (46) µg/ml. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de Cmax est de 4,26 µg/ml (CV = 28 %) et la valeur moyenne de l'ASC∞ de 11,95 µg.h/ml (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la Cmax à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/ml (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l'ASC24 de 8,87 µg.h/ml (CV = 21 %).

La concentration plasmatique Cmax et l'ASC du dolutégravir après administration de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg à jeun. Concernant l'abacavir, une diminution de la Cmax de 23% a été observée et l'ASC n'a pas été modifiée. L'exposition à la lamivudine a été similaire que ce soit avec ou sans nourriture. Ces résultats indiquent que Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (après administration par voie orale d'une forme suspension ; Vd/F) est estimé à 12,5L. Des études avec l'abacavir et la lamivudine administrés par voie intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de distribution est respectivement de 0,8 et 1,3 l/kg.

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10 % de leur valeur plasmatique l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre.

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53% de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 32% de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl -transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %).

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition (CI50 > 50 µM) des enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'UGT1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP, polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protéine 2 associée à la résistance polymédicamenteuse (MRP2) ou MRP4. In vitro, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

In vitro, l'abacavir n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (autres que le CYP1A1 et le CYP3A4 [potentiel limité], voir rubrique 4.5), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP et P-gp ou MATE2-K. L'abacavir n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

L'abacavir n'est pas significativement métabolisé par les enzymes CYP. *In vitro*, l'abacavir n'est pas un substrat des OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4 ; par conséquent, les médicaments modulant ces transporteurs ne sont pas susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de l'abacavir.

In vitro, la lamivudine n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (telles que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. La lamivudine n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

La lamivudine n'est pas significativement métabolisée par les enzymes CYP.

Elimination

Le dolutégravir a une demi -vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. La moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale de la fraction active du métabolite carbovir-triphosphate (TP) est de 20,6 heures à l'état d'équilibre. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir rubrique 4.2).

Relation(s) entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 log10 à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

Pharmacocinétique intracellulaire

La valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. La demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures, justifiant l'administration en une prise par jour d'ABC et de 3TC.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance

hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.

Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

Sur la base des données obtenues pour l'abacavir, Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère.

Insuffisants rénaux

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (Clcr<30 ml/min) et les sujets sains. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence en termes d'exposition ne soit attendue.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Comprimés d'abacavir 600 mg, dolutégravir 50 mg et lamivudine 300 mg n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min.

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir 1 fois par jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois par jour.

Des données limitées sont disponibles chez les adolescents recevant une dose quotidienne de 600 mg d'abacavir et de 300 mg de lamivudine. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez les adultes.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n=7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Sexe

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir. Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés au sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat et évaluant les effets de l'association abacavir/lamivudine, il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs.

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir / lamivudine se sont avérés négatifs.

La lamivudine n'a pas montré d'activité génotoxique dans les études *in vivo*. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir-abacavir-lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs sont survenues aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur des glandes préputiales survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales réitérées chez des rats

(durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m^2. L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m^2 pour une dose clinique de 50 mg.

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 21 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir a été démontré.

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6ème au 17ème jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (50 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6ème au 18ème jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,74 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine, cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryo-fœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline, mannitol, glycolate d'amidon sodique, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Macrogol/polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

pour la date d'expiration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas stocker au-dessus de 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine. Protégez de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD contenant 30 comprimés et 90 comprimés.

6.6 Instructions d'utilisation et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : 05.10.2023

30' PEHD : NDC 59651-091-30

90' PEHD: NDC 59651-091-90

POM (Médicament sur ordonnance seulement)

TMDA. Reg. No.: TZ 20 H 0115
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXX
Rwanda Reg. No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg. No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX X

Aller au Contenu

Notice : Information du patient

Ablado

"ABACAVIR 600 mg, DOLTÉGRAVIR 50 mg et LAMIVUDINE 300 mg COMPRIMÉS"

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine et dans quels cas est-il utilisé
2. Avant de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine
3. Comment prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine
4. Effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine
6. Informations supplémentaires

Comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine

Les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine sont un médicament qui contient trois ingrédients actifs utilisés pour traiter l'infection par le VIH : l'abacavir, la lamivudine et le dolutégravir. L'abacavir et la lamivudine appartiennent à un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs de la transcriptase inverse de type analogue nucléosidique (INTI), et le dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs d'intégrase (INI).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des **comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine est**:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine sont fabriqués par :

APL Healthcare Limited,
Unit – IV, Plot No.16, APIIC,
Multi Products SEZ, Menakuru Village,
Naidupeta Mandal, Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

1. Qu'est-ce que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine et dans quels cas est-il utilisé

Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine est un médicament qui contient trois substances actives utilisées pour traiter l'infection par le VIH : l'abacavir, la lamivudine et le dolutégravir. L'abacavir et la lamivudine appartiennent à une classe de médicaments antirétroviraux appelée *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)* et le dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INI).*

Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine est indiqué dans le traitement de **l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)** chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans pesant au moins 40 kg.

Avant de vous prescrire un traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, votre médecin vous fera réaliser un dépistage pour détecter si vous êtes porteur d'un type de gène particulier appelé HLA-B*5701. Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs du gène HLA-B*5701. Les patients porteurs de ce gène ont un risque élevé de développer une réaction d'hypersensibilité grave (réaction allergique) s'ils utilisent Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine (voir le paragraphe « Réactions d'hypersensibilité » à la rubrique 4).

Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine ne guérit pas l'infection par le VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un niveau bas. Il augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globule blanc, important pour aider votre corps à combattre les infections.

Tout le monde ne répond pas au traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement.

2. Avant de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Ne prenez jamais Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) au dolutégravir, à l'abacavir (ou à n'importe quel autre médicament contenant de l'abacavir) ou à la lamivudine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Lisez attentivement toutes les informations relatives aux réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4.
- si vous prenez un médicament appelé dofétilide (pour traiter les problèmes cardiaques).

→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

IMPORTANT – Réactions d'hypersensibilité

Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine contient de l'abacavir et du dolutégravir. Chacune de ces substances actives peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ». Si vous développez une réaction d'hypersensibilité, vous ne devez plus jamais reprendre d'abacavir ou de médicament contenant de l'abacavir : cela peut menacer le pronostic vital.

Vous devez lire attentivement toutes les informations du paragraphe «Réactions d'hypersensibilité» figurant dans l'encadré à la rubrique 4.

Une **Carte de Mise en Garde** est incluse dans la boîte de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque d'hypersensibilité. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

Certaines personnes traitées par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine ou par d'autres associations de traitements contre le VIH sont plus à risque que d'autres de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez une maladie du foie modérée ou sévère
- si vous avez déjà eu **une maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C (si vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B, n'arrêtez pas votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine sans l'avis de votre médecin, car votre hépatite peut se réactiver)
- si vous avez un problème aux reins.

→ **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin avant de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine**. Vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine. Pour plus d'informations, reportez-vous à la rubrique 4.

Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave).

→ **Lisez attentivement toutes les informations concernant les réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4 de cette notice.**

Risque de crise cardiaque

Une augmentation possible du risque de crise cardiaque avec l'abacavir ne peut être exclue.

→ Si vous avez des problèmes cardiaques, si vous fumez ou si vous souffrez de maladies augmentant votre risque d'avoir une maladie cardiaque, telles qu'une hypertension ou un diabète, **informez-en votre médecin.** N'arrêtez pas votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, à moins que votre médecin ne vous conseille de le faire.

→ Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il peut s'agir notamment des maladies suivantes :

- symptômes d'infection et d'inflammation
- douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

→ **Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe « Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH » à la rubrique 4 de cette notice.**

Protéger les autres personnes

L'infection par le VIH se transmet par contact sexuel avec une personne atteinte de l'infection, ou par transfert de sang infecté (par exemple, en partageant des aiguilles d'injection). Vous pouvez toujours transmettre le VIH lorsque vous prenez ce médicament, bien que le risque soit réduit par un traitement antirétroviral efficace. Il est donc important que vous preniez votre médicament exactement comme votre médecin vous l'a dit. Discutez avec votre médecin des précautions nécessaires pour éviter d'infecter d'autres personnes.

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. L'utilisation de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine chez l'enfant de moins de 12 ans n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou prévoyez de prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine avec le médicament suivant:

- dofétilide, utilisée dans la **sclérose en plaques.**

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine peut également modifier l'action de certains autres médicaments.

Prévenez votre médecin si vous prenez un ou plusieurs médicaments figurant dans *la liste suivante* :

- metformine, médicament utilisé pour traiter le **diabète**
- médicaments appelés **antiacides**, utilisés dans le traitement de l'**indigestion** et des **brûlures d'estomac. Vous ne devez pas prendre d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine et pendant au moins 2 heures après la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine (*voir aussi Rubrique 3)*
- suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium. **Si vous prenez Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine avec de la nourriture,** vous pouvez prendre des suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium en même temps que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine. **Si vous ne prenez pas Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine avec de la nourriture, vous ne devez pas prendre de suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine et pendant au moins 2 heures après la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine *(voir aussi Rubrique 3)*
- emtricitabine, étravirine, éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir, utilisés dans le traitement **de l'infection par le VIH**
- médicaments (généralement sous forme liquide) contenant du sorbitol et autres polyols (tels que xylitol, mannitol, lactitol ou maltitol), s'ils sont utilisés régulièrement
- d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisés dans le traitement de l'**infection par le VIH** ou de l'**infection par le virus de l'hépatite B**
- cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**
- rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres **infections bactériennes**
- triméthoprime/sulfaméthoxazole, un antibiotique utilisé dans le traitement des **infections bactériennes**
- phénytoïne et phénobarbital, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie**
- oxcarbazépine et carbamazépine, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** et des **troubles bipolaires**
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), produit à base de plantes utilisé dans le traitement de la **dépression**
- **méthadone**, utilisée en tant que **substitut de l'héroïne**. L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous devrez faire l'objet de contrôles afin de déceler d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.
- riociguat, utilisé pour traiter **l'hypertension dans les vaisseaux sanguins** (les artères pulmonaires) qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Votre médecin pourrait être amené à réduire votre dose de riociguat, car l'abacavir peut augmenter les taux sanguins de riociguat.

→ **Prévenez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin prendra éventuellement la décision d'adapter votre dose ou de vous prescrire des examens supplémentaires.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse :

→ Parlez avec votre médecin des risques et des bénéfices de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

La prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine au moment de la conception ou au cours des six premières semaines de la grossesse pourrait accroître le risque d'un type d'anomalie congénitale, appelé anomalie de fermeture du tube neural, tel que le spina bifida (malformation de la colonne vertébrale).

Si vous êtes susceptible d'être enceinte pendant que vous recevez Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine :

→ **Parlez-en à votre médecin** et discutez de la nécessité d'une contraception, telle qu'un préservatif ou la pilule.

Informez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin ajustera votre traitement. N'arrêtez pas de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine sans consulter votre médecin car vous pourriez mettre votre santé en danger ainsi que celle de votre enfant à naître.

Allaitement

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Une petite quantité des composants de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine peut également passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter :

→ **Parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

→ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines** à moins que vous ne soyez sûr que votre vigilance ne soit pas affectée.

Informations importantes concernant le contenu des comprimés de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

- **La dose habituelle est d'un comprimé une fois par jour.**

Avalez le comprimé entier, avec un peu de liquide. Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine peut être pris avec ou sans nourriture.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Les enfants et les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg peuvent prendre la dose pour adulte, c'est-à-dire un comprimé une fois par jour.

Vous ne devez pas prendre d'antiacide au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine et pendant au moins 2 heures après la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine. D'autres médicaments visant à diminuer le taux d'acidité, comme la ranitidine et l'oméprazole, peuvent être pris en même temps que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise d'antiacides en même temps que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

Si vous prenez Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine avec de la nourriture, vous pouvez prendre des suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium en même temps que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine. **Si vous ne prenez pas Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine avec de la nourriture,** vous ne devez pas prendre de supplément ou de complément multivitaminé contenant du calcium, du fer ou du magnésium au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine et pendant au moins 2 heures après la prise de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

→ Demandez à votre médecin des conseils supplémentaires sur la prise de suppléments de calcium, de fer ou de multivitamines avec les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine.

Si vous avez pris plus de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, **demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien**. Si possible, montrez-leur la boîte de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

Si vous oubliez de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose oubliée dès que possible. Mais si la dose suivante doit être prise moins de 4 heures plus tard, vous ne devez pas prendre la dose oubliée ; prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Poursuivez ensuite votre traitement normalement.

→ **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Si vous avez arrêté votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour quelque raison que ce soit – et tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables ou en raison d'une autre maladie :

→ **Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement**. Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense qu'ils peuvent être liés à une réaction d'hypersensibilité, **il vous demandera de ne jamais reprendre votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir**. Il est important que vous respectiez cette consigne.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

4. Effets indésirables éventuels

Pendant le traitement du VIH, il peut y avoir une augmentation du poids et des taux de lipides sanguins et de glucose. Ceci est en partie lié à une santé et un style de vie restaurés, et dans le cas des lipides sanguins, parfois aux médicaments anti-VIH eux-mêmes. Votre médecin effectuera des tests pour détecter ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'abacavir peut provoquer une réaction d'hypersensibilité (une réaction allergique grave), en particulier chez les patients porteurs d'un gène appelé HLA-B*5701. Cependant, même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité**, comme expliqué dans cette notice dans l'encadré intitulé «Réactions d'hypersensibilité». **Il est très important que vous lisiez et compreniez les informations concernant cette réaction grave**.

En dehors des effets indésirables de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine listés ci-dessous, d'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement associant plusieurs médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

Il est important que vous lisiez les informations mentionnées dans cette rubrique, au niveau du paragraphe «Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH».

Réactions d'hypersensibilité

Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine contient de l'abacavir et du dolutégravir**.** Chacune de ces substances actives peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ».

Ces réactions d'hypersensibilité ont été plus fréquemment observées chez les personnes prenant des médicaments contenant de l'abacavir.

Quelles sont les personnes susceptibles de développer ce type de réactions ?

Toute personne prenant Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine est susceptible de développer une réaction d'hypersensibilité, qui pourrait menacer le pronostic vital en cas de poursuite du traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

Vous avez plus de risque de développer cette réaction si vous êtes porteur d'un gène appelé HLA-B*5701 (bien que vous puissiez développer une réaction d'hypersensibilité sans être porteur de ce gène). Vous devrez avoir fait l'objet d'un dépistage pour détecter la présence de ce gène avant que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine ne vous soit prescrit. Si vous savez que vous êtes porteur de ce gène, informez-en votre médecin.

Quels sont les symptômes ?

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont : **fièvre** (température corporelle élevée) et **éruption cutanée**.

Les autres symptômes fréquemment observés sont :

nausées (envie de vomir), vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (mal au ventre) et fatigue intense.

D'autres symptômes possibles sont :

douleurs articulaires ou musculaires, gonflement au niveau du cou, essoufflement, maux de gorge, toux, maux de tête occasionnels, inflammation oculaire (*conjonctivite*), ulcérations buccales/aphtes, hypotension, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds.

A quel moment ces réactions peuvent-elles survenir ?

Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, mais sont plus susceptibles de survenir au cours des 6 premières semaines de traitement.

Contactez immédiatement votre médecin :

1 si vous présentez une éruption cutanée OU,

2 si vous présentez des symptômes appartenant à au moins 2 des catégories suivantes :

- **fièvre,**
- **essoufflement, maux de gorge ou toux,**
- **nausées ou vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales,**
- **fatigue sévère ou douleurs et courbatures ou sensation de malaise général.**

Il se peut que votre médecin vous conseille d'arrêter votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

Si vous avez arrêté votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Si vous avez arrêté votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine en raison d'une réaction d'hypersensibilité, **vous ne devez JAMAIS REPRENDRE Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, ni tout autre médicament contenant de l'abacavir** car cela pourrait entraîner, en quelques heures, une chute importante de votre pression artérielle, pouvant entraîner la mort. Vous ne devez également jamais reprendre tout médicament contenant du dolutégravir.

Si vous avez arrêté votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour quelque raison que ce soit - et tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables ou en raison d'une autre maladie :

Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement. Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense que cela pouvait être le cas, **il vous demandera alors de ne jamais reprendre votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, ni par aucun autre médicament contenant de l'abacavir**. Il pourra également vous être demandé de ne jamais reprendre tout autre médicament contenant du dolutégravir. Il est important que vous respectiez cette consigne.

Parfois, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des personnes ayant repris leur traitement contenant de l'abacavir, bien qu'elles n'avaient présenté qu'un seul des symptômes signalés sur la Carte de Mise en Garde avant l'arrêt du traitement.

Très rarement, des patients ayant déjà pris des médicaments contenant de l'abacavir sans avoir développé de symptôme d'hypersensibilité, ont développé une réaction d'hypersensibilité lors de la reprise de ces médicaments.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

Si vous présentez une hypersensibilité à Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine, vous devez rapporter tous les comprimés de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine inutilisés pour destruction. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Une Carte de Mise en Garde est incluse dans la boîte de Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque de réaction d'hypersensibilité.

Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10 :**

- maux de tête,
- diarrhée,
- envie de vomir *(nausées),*
- troubles du sommeil *(insomnie),*
- manque d'énergie *(fatigue).*

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- réaction d'hypersensibilité *(voir paragraphe "Réactions d'hypersensibilité" mentionné plus haut dans cette rubrique),*
- perte d'appétit,
- éruption cutanée,
- démangeaisons (*prurit*),
- vomissements,
- maux d'estomac (*douleurs abdominales*),
- inconfort au niveau de l'estomac *(gêne abdominale),*
- indigestion,
- gaz (*flatulences*),
- sensations vertigineuses,
- rêves anormaux,
- cauchemars,
- dépression (sentiment de profonde tristesse et de dévalorisation),
- fatigue,
- fièvre (*température corporelle élevée*),
- toux,
- nez irrité ou nez qui coule,
- chute des cheveux,

- douleurs musculaires et sensation d'inconfort,
- douleurs articulaires,
- sensation de faiblesse,
- sensation généralisée de malaise.

Un effet indésirable fréquent pouvant être révélé par une analyse de sang est :

- une augmentation du taux d'enzymes du foie.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- inflammation du foie (*hépatite*),
- pensées et comportements suicidaires (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant),

Des effets indésirables peu fréquents pouvant être révélés par une analyse de sang sont :

- une diminution du nombre de cellules sanguines importantes pour la coagulation du sang *(thrombocytopénie)*,
- un faible nombre de globules rouges dans le sang *(anémie)*, ou un faible nombre de globules blancs dans le sang *(neutropénie),*
- une augmentation du taux de sucre (glucose) dans le sang,
- une augmentation des triglycérides (type de graisses) dans le sang.

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000 :**

- inflammation du pancréas *(pancréatite),*
- altération du tissu musculaire,

Les effets indésirables rares pouvant être révélés par une analyse de sang sont :

- augmentation d'une enzyme appelée *amylase*.

Effets indésirables très rares

Ils peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10 000 :

- engourdissement, fourmillements au niveau de la peau (piqûres d'aiguilles),
- sensation de faiblesse au niveau des membres,
- éruption cutanée, pouvant former des cloques ayant l'apparence de petites cibles (petites taches centrales sombres entourées d'une zone pâle bordée d'un anneau sombre) (*érythème polymorphe*),
- éruption cutanée généralisée, avec cloques et décollement de la peau, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*), ainsi qu'une forme plus grave d'éruption cutanée entraînant un décollement de la peau sur plus de 30 % de la surface corporelle (*nécrolyse épidermique toxique*),
- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang).

Un effet indésirable très rare pouvant être révélé par une analyse de sang est :

- l'absence de production de nouveaux globules rouges par votre moelle osseuse (*érythroblastopénie*).

Si vous constatez des effets indésirables

→ **Parlez-en à votre médecin.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH D'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement contre le VIH associant plusieurs médicaments, tels que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH ou stade SIDA est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Ces infections peuvent rester « silencieuses » et ne pas être détectées par un système immunitaire affaibli avant l'instauration du traitement. Après le début du traitement, le système immunitaire se renforce et peut combattre les infections, ce qui peut provoquer des symptômes d'infection ou d'inflammation. Ces symptômes incluent généralement une **fièvre**, accompagnée de certains des symptômes suivants :

- maux de tête
- maux d'estomac
- difficultés à respirer

Dans de rares cas, comme le système immunitaire se renforce, il peut également attaquer les tissus sains du corps *(maladie auto-immune).* Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH. Ces symptômes incluent :

- palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ou tremblements
- hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc.

Si vous développez un quelconque symptôme d'infection et d'inflammation ou si vous observez un ou plusieurs des symptômes ci-dessus :

→ **Prévenez immédiatement votre médecin**. Ne prenez pas d'autres médicaments contre l'infection sans l'avis de votre médecin.

Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Certaines personnes prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose* . Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os. Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- prennent une association de traitements antirétroviraux depuis longtemps,
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consomment de l'alcool,
- ont un système immunitaire très affaibli,
- sont en surpoids.

Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :

- une raideur au niveau des articulations,
- des douleurs des articulations (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule),
- des difficultés pour se mouvoir.

Si vous remarquez l'un de ces symptômes :

→ **Informez-en votre médecin**.

Déclaration des effets secondaires

Si vous avez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non mentionnés dans cette notice, veuillez le signaler immédiatement par adresse électronique suivante: pharmacovigilance@aurobindo.com». En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Ne pas stocker au-dessus de 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine.
- Conservez les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine dans leur emballage d'origine.
- N'utilisez pas les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine si le sceau sur le flacon est cassé ou manquant.
- Gardez le flacon bien fermé. Protégez de l'humidité.
- Le flacon contient un sachet déshydratant pour aider à garder votre médicament au sec (le protéger de l'humidité). Conservez le sachet déshydratant dans la bouteille. Ne retirez pas le sachet déshydratant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Ce que contiennent les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine

- Les substances actives sont l'Abacavir, le Dolutégravir et la Lamivudine.

Chaque comprimé pelliculé contient du sulfate d'abacavir USP équivalent à 600 mg d'abacavir, du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et de la lamivudine USP 300 mg.

- Les autres ingrédients du noyau du comprimé sont : cellulose microcristalline, mannitol, glycolate d'amidon sodique, povidone, stéarate de magnésium.
- Les autres ingrédients de l'enrobage du comprimé sont le Macrogol/polyéthylène glycol, l'alcool polyvinylique, le talc et le dioxyde de titane.

A quoi ressemblent les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine et le contenu de l'emballage

Les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe et portant l'inscription «N» sur une face et «17» sur l'autre.

Les comprimés pelliculés sont fournis dans des flacons contenant 30 & 90 comprimés.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Ablado

"ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg y LAMIVUDINA 300 mg comprimidos"

1. Nombre del producto farmacéutico terminado

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene abacavir sulfato USP equivalente a abacavir 600 mg, dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 50 mg y lamivudina USP 300 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. Forma farmacéutica

Los comprimidos de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg son comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, de forma ovalada y biconvexa, con la inscripción "N" en una cara y "17" en la otra.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que pesen al menos 40 kg.

Antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. No se debe emplear abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y adolescentes (con un peso de al menos 40 kg)

La dosis recomendada de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en adultos y adolescentes es de un comprimido una vez al día.

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos no debe ser administrado a los adultos o adolescentes que pesan menos de 40 kg, porque es un comprimido de dosis fija, en el que no se puede reducir la dosis.

Existen distintas preparaciones disponibles de dolutegravir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir a la información del producto de los monofármacos.

Cuando sea necesario un ajuste de dosis debido a interacciones medicamentosas (p.ej., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir), existe disponible una formulación diferente de dolutegravir.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos, debe tomarla tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Edad avanzada

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir, abacavir y lamivudina en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 5.2). Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como una disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos no está recomendado para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <50 ml/min (ver sección 5.2) . No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente por el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto, no se recomienda el uso de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh 5-6) se aconseja un estrecho seguimiento, incluso, si es posible, el control de los niveles plasmáticos de abacavir (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Ver las secciones 4.4 y 4.8.

La administración conjunta con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina; ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Transmisión del VIH

Si bien se ha demostrado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las pautas nacionales.

Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8)

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección 4.8) y comparten algunas características comunes como la fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. Clínicamente no es posible determinar si una RHS a Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos podría estar causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado más frecuentemente reacciones de hipersensibilidad con abacavir, algunas de las cuales han sido consideradas potencialmente mortales y, en casos raros, han sido mortales cuando no se han manejado adecuadamente. El riesgo de que ocurra una RHS a abacavir es mayor en los pacientes que han dado positivo en el test de detección del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, se ha reportado con una frecuencia menor la RHS a abacavir en los pacientes que no son portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe respetar siempre lo siguiente:

- se debe documentar siempre el estado HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos nunca se debe iniciar en pacientes portadores de HLA-B*5701, ni en pacientes no portadores de HLA-B*5701 que hayan tenido una sospecha de RHS a abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.
- **Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos debe ser inmediatamente interrumpido**, incluso en la ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha de una RHS. El retraso en la supresión del tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos tras la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción potencialmente mortal para el paciente. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina.
- Después de suspender el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos por una sospecha de RHS, **no se debe volver a reiniciar nunca el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.**
- El reinicio del tratamiento con medicamentos que contienen abacavir después de una presunta RHS a abacavir conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.
- Con el fin de evitar que se vuelva a administrar abacavir y dolutegravir, se debe indicar a los pacientes que han experimentado una RHS que eliminen los comprimidos restantes de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos.

Descripción clínica de las RHS

En los ensayos clínicos las reacciones de hipersensibilidad se notificaron en <1% de los pacientes tratados con dolutegravir y se caracterizaron por erupción cutánea, aparición de síntomas inespecíficos y a veces, la disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

La RHS a abacavir ha sido bien caracterizada mediante ensayos clínicos y durante el seguimiento poscomercialización. Los síntomas aparecieron generalmente dentro de las seis primeras semanas (mediana de tiempo de aparición 11 días) tras el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento**.

Casi todas las RHS a abacavir suelen incluir fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de reacciones adversas seleccionadas), incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales, **que pueden llevar al diagnóstico erróneo de una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis en lugar de una RHS**. Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran al continuar el tratamiento y **pueden resultar potencialmente mortales para el paciente**. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir.

Raramente, los pacientes que han dejado de tomar abacavir por motivos distintos a los síntomas de una RHS han experimentado también reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Cuando se reinicie el tratamiento con abacavir, en estos casos, se debe realizar en un entorno donde la asistencia médica esté fácilmente disponible**.**

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. En el caso de los lípidos, en algunos casos hay pruebas de un efecto del tratamiento, mientras que en el caso del aumento de peso no hay pruebas sólidas que lo relacionen con ningún tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor, y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes con hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto de estos medicamentos.

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos incluye lamivudina, que es activo contra la hepatitis B. Abacavir y dolutegravir carecen de dicha actividad. La monoterapia con lamivudina no se considera generalmente un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de que se desarrolle resistencia a la hepatitis B es alto. Por lo tanto, si Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se utiliza en pacientes coinfectados por hepatitis B, generalmente es necesario un antiviral adicional. Se debe hacer referencia a las guías de tratamiento.

Si se interrumpe el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominada PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C (ver la sección anterior “Pacientes con hepatitis B o C crónica” y la sección 4.8).

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*

Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in útero* y/o posparto a análogos de nucleósido; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Infarto de miocardio

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas inconsistencias, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos, se deben tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en <1% de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos. Se debe suspender la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

Resistencia al medicamento

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Interacciones medicamentosas

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (ver sección 4.5).

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos no debe ser administrado conjuntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda administrar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos 2 horas antes de la administración del antiácido o 6 horas después de la administración de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Cuando Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. Si se administra Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en ayunas, se recomienda tomar los suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos (ver sección 4.5).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina (ver sección 4.5). La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina fase 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina, excepto cuando esté indicado un ajuste de la dosis de dolutegravir debido a interacciones medicamentosas (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo tanto, cualquier interacción identificada individualmente para éstos es relevante para Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre dolutegravir, abacavir y lamivudina.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de dolutegravir, abacavir y lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con otros medicamentos que inhiban UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o P-gp puede, por tanto, aumentar la concentración plasmática de dolutegravir. Los medicamentos que induzcan estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 1).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos medicamentos antiácidos (ver Tabla 1).

Abacavir se metaboliza por la UGT (UGT2B7) y la alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores (p.ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) o inhibidores de las enzimas UGT (p.ej., ácido valproico) o con compuestos eliminados a través de la alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir.

Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina está mediada por el OCT2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Se ha demostrado que la trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina; sin embargo, el aumento resultante no fue clínicamente significativo (ver Tabla 1). Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1; sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir basado en el análisis de un ensayo cruzado, que indica que dolutegravir no tiene ningún efecto sobre la exposición *in vivo* a lamivudina. La lamivudina también es sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en el aclaramiento de lamivudina, es poco probable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

Aunque abacavir y lamivudina son sustratos de BCRP y P-gp *in vitro*, dada la alta biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina (ver sección 5.2), es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de eflujo tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de abacavir o lamivudina.

Efecto de dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. De acuerdo a los datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información ver sección 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales de aniones orgánicos (OAT)1 y AT3. Con base en la falta de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato OAT, tenofovir, es poco probable que se produzca una inhibición *in vivo* de OAT1. La inhibición de la OAT3 no se ha estudiado *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos cuya excreción depende de la OAT3. *In vitro*, el abacavir demostró el potencial de inhibición del CYP1A1 y un potencial limitado de inhibición del metabolismo mediado por el CYP3A4. Abacavir fue un inhibidor de MATE1.

(por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos renales de recaptación (OAT)1 y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.

In vitro, abacavir demostró el potencial para inhibir CYP1A1 y un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. Abacavir actuó como un inhibidor de MATE1; se desconocen las consecuencias clínicas.

In vitro, lamivudina actuó como un inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1. Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir, abacavir, lamivudina y los medicamentos administrados conjuntamente se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "Cmax"). La tabla no debe ser considerada exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Medicamentos antirretrovirales		
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN)		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% Cmax ↓ 52% C ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta de etravirina sin inhibidor de la proteasa potenciado (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↑ 7% C ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% Cmax ↓ 12% C ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% Cmax ↓ 39% C ↓ 75% Efavirenz ↔ (antecedentes de controles) (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con efavirenz (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).

Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, debido a la inducción, se espera una reducción en la exposición, similar a la observada con efavirenz)	La administración conjunta con nevirapina puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, pero no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir es probablemente similar o menor que el de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con nevirapina (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↑ 13% C ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% Cmax ↓ 3% C↓8% Tenofovir ↔	No es necesario un ajuste de dosis cuando Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se combina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.
Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Interacción no estudiada	No se recomienda Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos para su uso en combinación con productos que contengan emtricitabina, puesto que tanto lamivudina (en Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos) como emtricitabina son análogos de la citidina (es decir, riesgo de interacciones intracelulares (ver sección 4.4))
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% Cmax ↑ 50% C ↑ 180% Atazanavir ↔ (antecedentes de controles) (inhibición de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% Cmax ↑ 34% C ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 47% C ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir/ritonavir. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con tipranavir/ritonavir (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% Cmax ↓ 24% C ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario un ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% Cmax ↔ 0% C24↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.

Lopinavir+ritonavir/ Abacavir Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Abacavir AUC ↓ 32% Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% Cmax ↓ 11% C ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmax ↑ 29% C ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Productos antiinfecciosos		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días /300 mg dosis única)	Interacción no estudiada. Lamivudina: AUC ↑43% Cmax ↑7% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajuste de dosis de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 43% C ↓ 72% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con rifampicina (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% Cmax ↑ 16% C ↓ 30% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% Cmax ↓ 33% C ↓ 73%	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con carbamazepina (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores enzimáticos. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con estos inductores enzimáticos (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Antihistamínicos (antagonistas de receptores H2 de la histamina)		
Ranitidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Citotóxicos		

Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina lo que conduce a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de combinación en el ajuste clínico. Algunos hallazgos clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina	Se desaconseja el uso concomitante de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con la cladribina (ver sección 4.4).
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Es probable que no se necesite un ajuste de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; en ocasiones puede ser necesario volver a determinar los niveles de metadona.
Retinoides		
Compuestos retinoides (p.ej., Isotretinoína)	Interacción no estudiada. Posible interacción debido a que comparte la ruta de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa (abacavir-componente).	Insuficientes datos para recomendar un ajuste de dosis.
Miscelánea		
Alcohol		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dosis única/600mg dosis única)	Interacción no estudiada. (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa) Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Sorbitol		
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%; 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej., xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
Bloqueantes de canales de potasio		
Fampridina (también conocido como dalfampridina) /Dolutegravir	Fampridina ↑	La administración conjunta de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la administración conjunta. La administración concomitante de fampridina con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan aluminio/magnesio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos). - Cuando Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. - Si Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se toma en ayunas, dichos suplementos se deben tomar como mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos. Las reducciones declaradas en la exposición a dolutegravir se observaron con la ingesta de dolutegravir y estos suplementos en estado de ayuno. Tras la ingesta de alimentos, los cambios en la exposición tras la administración junto con suplementos de calcio o hierro se modificaron por el efecto de los alimentos, dando como resultado una exposición similar a la obtenida con dolutegravir administrado en ayunas.
Suplementos de calcio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Suplementos de hierro /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos (que contengan calcio, hierro y magnesio) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32%	
Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↑ 6% C ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
Antidiabéticos		

Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% Cmax ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % Cmax ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan /Dolutegravir	Dolutegravir↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Dado que el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos mientras dure la administración conjunta con la hierba de San Juan (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol (EE) and Norgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% Cmax ↓ 1% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% Cmax ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran junto con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos.
Antihipertensivos		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ *In vitro*, abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos produjo un incremento del AUC (0-∞) de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el AUC(0-∞) histórico de riociguat notificado en sujetos sanos.	Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil (MEEF) deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos, ver más abajo), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas.

Si una mujer planea quedarse embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos.

Embarazo
La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en régimenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%: IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual). Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural.

Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

En estudios de toxicología reproductiva en animales con dolutegravir, no se identificaron resultados de desarrollo adversos, incluidos defectos del tubo neural, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

En cuanto a lamivudina, una gran cantidad de datos (más de 5.200 casos de uso durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Una cantidad moderada de datos (más de 1.200 casos de uso durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa para abacavir.

Abacavir y lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósido y nucleótido han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósido (ver sección 4.4).

Lactancia

Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad. No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia consideradas posiblemente o probablemente relacionados con dolutegravir y abacavir/lamivudina fueron náuseas (12%), insomnio (7%), mareo (6%) y cefalea (6%).

Muchas de las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) ocurren frecuentemente en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los cuales la hipersensibilidad a abacavir no puede descartarse. En estos casos se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

La reacción adversa más grave, vista en pacientes individuales, posiblemente relacionado con el tratamiento con dolutegravir y abacavir/lamivudina, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4 y la Descripción de reacciones adversas seleccionadas en esta sección).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente ligadas al tratamiento con los componentes de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos de un ensayo clínico y de la experiencia poscomercialización se enumeran en la Tabla 2 de acuerdo a la clasificación por sistemas de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Tabla 2: Tabla resumen de las reacciones adversas asociadas con la combinación de dolutegravir+abacavir/lamivudina en un análisis de datos agrupados de ensayos clínicos: de Fase IIb a Fase IIIb o de la experiencia poscomercialización; y reacciones adversas ligadas al tratamiento con dolutegravir, abacavir y lamivudina de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización, cuando se utiliza con otros antirretrovirales

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Poco frecuentes:	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuentes:	hipersensibilidad (ver sección 4.4)
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuentes:	anorexia
Poco frecuentes:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Muy raras:	acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos:	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	sueños anormales, depresión, ansiedad[1], pesadillas, trastorno del sueño
Poco frecuentes:	ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia, letargo
Muy raras**:**	neuropatía periférica, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes:	tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	náuseas, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal alto, distensión abdominal, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
Raras:	pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:	
Poco frecuentes:	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	

Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia
Muy raras:	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes:	artralgia, alteraciones musculares (incluido mialgia)
Raras:	rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	astenia, fiebre, malestar general
Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	aumentos de CPK, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Raras:	aumentos de la amilasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Tanto abacavir como dolutegravir están asociados con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS), que fueron observadas más frecuentemente con abacavir. La reacción de hipersensibilidad observada para cada uno de estos fármacos (descritos a continuación) comparte algunas características comunes como fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican la implicación multiorgánica. El tiempo notificado hasta su aparición fue normalmente 10-14 días tanto para reacciones asociadas a abacavir como a dolutegravir, aunque las reacciones a abacavir pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si no se puede descartar una RHS con argumentos clínicos, el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos debe ser detenido inmediatamente y nunca debe reiniciarse el tratamiento con Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir. Para más información sobre el tratamiento de los pacientes en el caso de una presunta RHS a Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos, consulte la sección 4.4.

Hipersensibilidad a dolutegravir

Los síntomas incluyen erupción, síntomas inespecíficos y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

Hipersensibilidad a abacavir

A continuación, se enumeran los signos y síntomas de esta RHS. Estos han sido identificados de los ensayos clínicos o bien del seguimiento poscomercialización. Los reportados en al menos el 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad aparecen resaltados en negrita.

Casi todos los pacientes que desarrollen las reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, no obstante, han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad sin erupción o fiebre. Otros síntomas principales incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o síntomas inespecíficos como letargo y malestar general.

Cutáneos	**Erupción** (generalmente maculopapular o urticariforme)
Tracto gastrointestinal	**Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal**, úlceras bucales
Tracto respiratorio	**Disnea**, **tos**, dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
Otros	**Fiebre, letargo, malestar general**, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológicos/Psiquiátricos	**Cefalea**, parestesia
Hematológicos	Linfopenia
Hepáticos/Pancreáticos	**Pruebas de función hepática elevadas,** hepatitis, fallo hepático
Musculoesqueléticos	**Mialgia**, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urológicos	Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran si se continúa con el tratamiento; pueden resultar potencialmente mortales y en raras ocasiones, han sido mortales.

El reinicio del tratamiento con abacavir después de una RHS conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia de la RHS normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y desenlace de muerte. Reacciones similares también se han desarrollado con poca frecuencia en personas que reinician el tratamiento con abacavir, pero sólo tuvieron uno de los síntomas de hipersensibilidad (ver arriba) antes de dejar de tomar abacavir; y en muy raras ocasiones se han visto también en los pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas anteriores de una RHS (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir).

Peso y parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente

reconocidos, en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el TARC, puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Alteración de pruebas analíticas

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 96 semanas. En el ensayo SINGLE se observó un cambio medio desde el momento inicial de 12,6 µmol/l después de 96 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

También se han notificado aumentos asintomáticos de creatinfosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio durante el tratamiento con dolutegravir.

Coinfección por hepatitis B o C

En ensayos Fase III con dolutegravir se permitió incluir pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

No existen datos de ensayos clínicos sobre los efectos de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en adolescentes (de 12 a 17 años).

En base a los datos limitados disponibles con el monofármaco de dolutegravir utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (de 12 a 17 años), no hubo tipos adicionales de reacciones adversas más allá de los observados en la población adulta.

Las preparaciones monofármaco de abacavir y lamivudina han sido investigadas por separado y como un nucleósido dual de base, en tratamiento antirretroviral combinado para tratar tanto pacientes pediátricos infectados por el VIH no tratados previamente con antirretrovirales, como a los previamente tratados (los datos disponibles sobre el uso de abacavir y lamivudina en bebés menores de tres meses son limitados). No se han observado otros tipos adicionales de reacciones adversas más allá de las caracterizadas para la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del por dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com.

4.9 Sobredosis

No se han identificado signos ni síntomas específicos después de una sobredosis aguda con dolutegravir, abacavir o lamivudina, aparte de los mencionados como reacciones adversas.

Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Puesto que lamivudina es dializable, se podría utilizar hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. Se desconoce si abacavir puede ser eliminado por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, código ATC: J05AR13

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Abacavir y lamivudina son inhibidores selectivos potentes del VIH-1 y del VIH-2. Tanto abacavir como lamivudina se metabolizan secuencialmente por quinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfatos (TP), que son la fracción activa con semividas intracelulares extendidas, lo que apoya la administración de una vez al día (ver sección 5.2). Lamivudina-TP (un análogo de citidina) y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir, un análogo de guanosina) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante la incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral in vitro

Dolutegravir, abacavir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y monocitos/macrófagos. La concentración de principio activo necesaria para inhibir el 50% de la replicación viral eficaz (CI50 - concentración inhibitoria máxima media) varía según el tipo de virus y de la célula huésped.

El CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislamientos clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislamientos de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI50 medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI50 media para 3 aislamientos de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

La CI50 media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 µM. La mediana o valores medios CI50 para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 µM. La CI50 media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 µM para abacavir y 0,16 a 0,51 µM para lamivudina.

Los valores de CI50 de abacavir frente al grupo M subtipos (A-G) del VIH-1 variaron desde 0,002 hasta 1,179 µM, frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 µM, y frente a aislamientos de VIH-2, de 0,024 a 0,49 µM. Para lamivudina, los valores CI50 frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 µM, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 µM y frente a aislamientos del VIH-2 de 0,002 a 0,120 µM en células mononucleares de sangre periférica.

Los aislamientos VIH-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; y subtipo C o CRF_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI50 <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI50 <3,0 veces), a excepción de dos aislamientos CRF02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislamientos del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a aislamientos del subtipo no-B y aislamientos del VIH-2 con actividad antiviral equivalente a los aislamientos de subtipos B.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros agentes antirretrovirales (agentes probados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se antagonizaba cuando se combina con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con lamivudina ni con otros antirretrovirales (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina y zidovudina).

Efecto del suero humano

En 100% de suero humano, la variación media de la actividad de dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (≤49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión a proteínas plasmáticas limitada (menor del 36%).

Resistencia

Resistencia in vitro: (dolutegravir)

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH III durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F. Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (fold change 3) y G193E (fold change 3). Estas mutaciones fueron seleccionadas en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una

mutación secundaria para dolutegravir).

En otros experimentos de selección utilizando aislamientos clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislamientos (después de 20 semanas y en adelante). En aislamientos del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislamientos. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (fold change 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas al inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a mutaciones primarias (excepto en Q148) en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece en o cerca del nivel natural. En el caso de los virus con mutación Q148, la fold change de dolutegravir aumenta en función del mayor número de mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones basadas en Q148 (H/R/K) también fue consistente con experimentos *in vitro* de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, basado en mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (fold change sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de pasajes con la mutación Q148H (fold change 1), se acumularon una variedad de mutaciones secundarias asociadas a raltegravir con el consecuente aumento del fold change a valores >10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (fold change *vs* virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor indicador de respuesta.

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron 705 aislamientos con resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. El cambio (fold change) con dolutegravir fue <10 frente al 94% de los 705 aislamientos clínicos.

Resistencia in vivo: (dolutegravir)

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 ITIAN en Fase IIb y Fase III, no se observó un desarrollo de la resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase ITIAN (n=876, seguimiento de 48-96 semanas).

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa (ensayo SAILING), se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un fold change máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un fold change máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores en la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba).

Resistencia in vitro e in vivo: (abacavir y lamivudina)

Se han seleccionado *in vitro* e *in vivo* aislamientos del VIH-1 resistentes a abacavir y relacionados con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (TI) (codones M184V, K65R, L74V y Y115F) . Durante la selección a abacavir *in vitro* la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI50, por debajo del corte clínico para abacavir de 4,5 de fold change. Se continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I o un cambio de aminoácido M184V cerca del centro activo de la TI viral. Esta variante se presenta tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contenga lamivudina. Los mutantes M184V mostraron una gran reducción de sensibilidad a lamivudina y muestran una menor capacidad de replicación viral *in vitro*. M184V está asociado con un incremento, alrededor de 2 veces, de la resistencia a abacavir pero no confieren resistencia clínica para abacavir.

Los aislamientos resistentes a abacavir también pueden mostrar sensibilidad reducida a lamivudina. La combinación de abacavir/lamivudina ha demostrado tener una sensibilidad disminuida a los virus con las sustituciones K65R con o sin la sustitución de M184V/I y a los virus con L74V además de la sustitución de M184V/I.

Es poco probable la resistencia cruzada entre dolutegravir o abacavir o lamivudina y antirretrovirales de otras clases por ejemplo IP o ITINN.

Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis de dolutegravir aproximadamente 3 veces superiores a la dosis clínica. No se han realizado estudios similares con lamivudina ni abacavir.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en sujetos infectados por el VIH sin tratamiento previo, se basa en el análisis de datos de una serie de ensayos clínicos. Los análisis incluían dos ensayos aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo SINGLE (ING114467) y SPRING-2 (ING113086), el ensayo internacional, abierto, con control activo FLAMINGO (ING114915) y el ensayo aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de no inferioridad ARIA (ING117172).

El ensayo STRIIVING (201147), es un estudio de cambio, aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de no inferioridad, en pacientes con supresión virológica sin antecedentes documentado de resistencia a ninguna clase.

En el ensayo SINGLE, 833 pacientes fueron tratados con 50 mg de dolutegravir una vez al día junto con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o bien una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección de hepatitis C y el 4% era categoría C del CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En SPRING-2, 822 pacientes fueron tratados con 50 mg dolutegravir una vez al día o 400 mg raltegravir dos veces al día (ciego), ambos con una dosis fija de ABC/3TC (alrededor del 40%) o TDF/FTC (alrededor del 60%), administrados de forma abierta.

En FLAMINGO, 485 pacientes fueron tratados con 50 mg dolutegravir una vez al día o 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (DRV/r) una vez al día, bien con ABC/3TC (alrededor del 33) o TDF/FTC (alrededor del 67%). Todos los tratamientos recibieron etiqueta abierta.

A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior al grupo DRV/r (68%), (la diferencia ajustada a tratamiento [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7; 20,2]). Las tasas de respuesta a las 96 semanas fueron 82% para DTG+ABC/3TC y 75% para DRV/r+ABC/3TC.

En el estudio ARIA (ING117172), aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de grupos paralelos, de no inferioridad; 499 mujeres adultas VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo se aleatorizaron 1:1 para recibir o bien; CDF DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg; o atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg más tenofovir disoproxilo / emtricitabina 245 mg/200 mg (CDF ATV+RTV+ TDF/FTC), todos ellos administrados una vez al día.

STRIIVING (201147) es un estudio de 48 semanas, aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de no inferioridad en pacientes sin fallo de tratamiento previo y sin resistencia documentada a ninguna clase. Los sujetos virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 c/ml) fueron aleatorizados (1:1) para continuar con su TAR actual (2 ITIAN más o bien IP, ITINN o INI), o cambiar a una CDF ABC/DTG/3TC una vez al día (Cambio Temprano). La coinfección con Hepatitis B era uno de los principales criterios de exclusión.

Los pacientes eran la mayoría de raza blanca (66%) o de raza negra (28%) de sexo masculino (87%). Las principales vías de transmisión fueron el contacto homosexual (73%) o heterosexual (29%). La proporción con serología positiva VHC fue del 7%. La mediana de tiempo desde el primer comienzo del TAR fue en torno a 4,5 años.

La supresión virológica (ARN VIH-1<50 copias/ml) en el grupo de la CDF: ABC/DTG/3TC (85%) fue estadísticamente no inferior a los actuales grupos TAR (88%) a las 24 semanas. La diferencia ajustada en proporción y 95% IC [ABC/DTG/3TC *vs* el TAR actual] fueron 3,4%; 95% CI: [-9,1, 2,4]. Tras 24 semanas todos los pacientes restantes se cambiaron a la CDF: ABC/DTG/3TC (cambio Tardío). Se mantuvieron niveles similares de supresión virológica en ambos grupos: Cambio

Temprano y Tardío a las 48 semanas.

Resistencia *de novo* en pacientes con fracaso al tratamiento en SINGLE, SPRING -2 y FLAMINGO

No se detectó resistencia *de novo* a la clase de integrasa o la clase ITIAN en ninguno de los pacientes que fueron tratados con dolutegravir + abacavir/lamivudina en los tres estudios mencionados.

Para los comparadores se detectó resistencia con TDF/FTC/EFV (SINGLE; seis con resistencia asociada a ITINN y uno con resistencia mayor a ITIAN) y con 2 ITIAN + raltegravir (SPRING-2; cuatro con resistencia mayor a ITIAN y uno con resistencia a raltegravir), mientras que ninguna resistencia *de novo* fue detectada en los pacientes tratados con 2 ITIAN + DRV/RTV (FLAMINGO).

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos, de seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir fueron evaluados en un ensayo multicéntrico Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en bebés, niños y adolescentes infectados por el VIH-1.

A las 24 semanas, 16 de 23 (69%) adolescentes (de 12 a 17 años de edad) tratados con dolutegravir una vez al día (35 mg n=4, 50 mg n=19) además de TBO lograron una carga viral de <50 copias/ml.

Veinte de los 23 niños y adolescentes (87%) tuvieron una disminución >1 log10 copias/ml desde el inicio en el ARN VIH-1 o ARN VIH-1 <400 copias/ml en la semana 24. Cuatro pacientes tuvieron fracaso virológico ninguno de los cuales tenía resistencia a INI en el momento del fracaso virológico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos ha demostrado ser bioequivalente al comprimido del monofármaco de dolutegravir y al comprimido de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (ABC/3TC CDF) administrados por separado. Así quedó demostrado en el estudio de bioequivalencia a dosis única, con grupos cruzados de 2 vías de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos (en ayunas) *versus* 1 comprimido x 50 mg de dolutegravir, más 1 comprimido x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina (en ayunas) en sujetos sanos (n=66). Se evaluó el efecto de una comida alta en grasa con el comprimido de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en un subgrupo de sujetos de este estudio (n=12). La Cmax plasmática y AUC de dolutegravir tras la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con una comida alta en grasa fueron un 37% y un 48% superior, respectivamente, que ésos a los que se les administró Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en estado de ayuno. Esto no se considera clínicamente significativo (ver absorción). El efecto de los alimentos en las exposiciones plasmáticas de abacavir y lamivudina tras la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con una comida alta en grasa fue muy similar a los efectos de los alimentos previamente observados con ABC/3TC CDF. Estos resultados indican que Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

A continuación, se describen las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir, lamivudina y abacavir.

Absorción

Dolutegravir, abacavir y lamivudina son rápidamente absorbidos tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de dolutegravir no ha sido establecida. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina oral en adultos es de aproximadamente 83% y 80-85% respectivamente. El promedio de tiempo de las concentraciones séricas máximas (t max) es de aproximadamente 2 a 3 horas (después de la ingesta de la formulación en comprimidos), 1,5 horas y 1,0 hora para dolutegravir, abacavir y lamivudina, respectivamente.

La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre sujetos sanos y sujetos infectados por el VIH 1. En sujetos adultos infectados por el VIH-1 después de ingerir dolutegravir 50 mg una vez al día, los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario (media geométrica [%CV]) basados en análisis farmacocinéticos de la población fueron AUC(0-24) = 53,6 (27) µg.h/ml, Cmax = 3,67 (20) µg/ml, y Cmin = 1,11 (46) µg/ml. Tras una toma de una dosis única de 600 mg de abacavir, la Cmax media (CV) fue 4,26 µg/ml (28%) y el AUC∞ media (CV) 11,95 µg.h/ml (21%). Tras la administración oral de dosis múltiples de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, el promedio de Cmax en estado estacionario (CV) fue 2,04 µg/ml (26%) y el AUC24 media (CV) fue 8,87 µg.h/ml (21%).

La Cmax y AUC plasmáticas de dolutegravir tras la administración de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos con una comida alta en grasa fueron 37% y 48% superiores, respectivamente, que ésos a los que se les administró Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos en el estado de ayuno. Para abacavir hubo una disminución del 23% en la Cmax mientras que el AUC se mantuvo sin cambios. La exposición a lamivudina fue similar con y sin comida. Estos resultados indican que Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución de dolutegravir (después de la ingesta oral de la formulación en suspensión, Vd/F) se estima en 12,5 l. Los estudios intravenosos con abacavir y lamivudina mostraron que la media del volumen aparente de distribución es de 0,8 y 1,3 l/kg respectivamente.

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los estudios *in vitro* de unión a proteinas plasmáticas indican que abacavir a concentraciones terapéuticas solamente se une a proteínas plasmáticas en humanos en un bajo a moderado porcentaje (~ 49%). Lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutico y muestra una limitada unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (<36%).

Dolutegravir, abacavir y lamivudina están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% de la dosis total administrada en un estudio de distribución de masa en humanos). Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto original en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos son excretados en la orina.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no ha demostrado ninguna inhibición directa o débil (CI50>50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. De acuerdo a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de enzimas

principales o transportadoras (ver sección 4.5).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humano.

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humano.

In vitro, abacavir no inhibió ni indujo las enzimas CYP (distintos de CY1A1 y CYP3A4 [potencial limitado], ver sección 4.5) y demuestra una nula o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP y P-gp o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que abacavir afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Abacavir no fue significativamente metabolizado por las enzimas CYP. *In vitro*, abacavir no fue un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan estos transportadores afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

In vitro, lamivudina no inhibió ni indujo las enzimas CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demostró ninguna o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

La lamivudina no fue metabolizada significativamente por las enzimas CYP.

Eliminación

Dolutegravir tiene una semivida terminal de ~ 14 horas. En base a un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente de 1 L/h en pacientes infectados por el VIH. El valor medio de la semivida de abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. La media geométrica de la semivida terminal de la molécula activa intracelular carbovir-trifosfato (TP) en estado estacionario es de 20,6 horas. La eliminación de abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado representan alrededor de un 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. Para los pacientes que recibieron lamivudina 300 mg una vez al día, la semivida terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 4.2).

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log10 en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Farmacocinética intracelular

La media geométrica de la semivida terminal intracelular de carbovir-TP en estado estacionario es de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la semivida plasmática de abacavir de 2,6 horas. La semivida terminal intracelular de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la semivida plasmática de lamivudina de 5-7 horas, recibiendo una dosis diaria de ABC y 3TC.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina se han obtenido por separado.

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir. Los resultados indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces [1,32; 2,70] y que la semivida de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces [1,22; 2,04]. No es posible una recomendación acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la insuficiencia hepática.

En base a los datos obtenidos para abacavir, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina se han obtenido por separado. El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min). No se observó ninguna diferencia farmacocinética clínicamente importante entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) y sujetos sanos con los que emparejaban. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal.

Ensayos con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal debido a la disminución del aclaramiento.

En base a los datos obtenidos para lamivudina, no se recomienda Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg y Lamivudina 300 mg comprimidos para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina en sujetos > 65 años de edad son limitados.

Población pediátrica

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (de 12 a 17 años) infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día dio lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día.

Existen datos limitados disponibles en los adolescentes que recibieron una dosis diaria de 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los reportados en adultos.

Polimorfismos en las enzimas de metabolización de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación

a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

Género

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a dolutegravir. No hay ninguna evidencia de que sería necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina basado en los efectos de género sobre los parámetros de PK.

Raza

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos). No hay ninguna evidencia de que fuera necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina basado en los efectos de la raza sobre los parámetros de PK.

Coinfección por hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos coinfectados por hepatitis B son limitados (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos en animales sobre los efectos de la combinación de dolutegravir, abacavir y lamivudina, a excepción de un resultado negativo en el test de micronúcleos en ratas *in vivo* que analizaba el efecto de la combinación de abacavir y lamivudina.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*.

Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósido, inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de un test de micronúcleos en ratas *in vivo* con abacavir y lamivudina en combinación fueron negativos.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en los estudios *in vivo*. Abacavir tiene una débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de la combinación de dolutegravir, abacavir y lamivudina. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de lamivudina. Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies, así como en glándula tiroides de machos de rata y en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg en ratones. La exposición sistémica en el nivel sin efectos en ratones y ratas fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el posible beneficio clínico.

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 38 y 1,5 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m^2 son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m^2 para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

En los estudios toxicológicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 21 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicología reproductiva

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que dolutegravir, lamivudina y abacavir atraviesan la placenta.

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (50 veces la exposición clínica humana de 50 mg cuando se administra en combinación con abacavir y lamivudina basado en las AUC).

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,74 veces la exposición clínica humana de 50 mg cuando se administra en combinación con abacavir y lamivudina basado en las AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,74 veces la exposición clínica humana de 50 mg cuando se administra en combinación con abacavir y lamivudina basado en las AUC).

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales, pero existieron indicios de un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para embriones en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratógeno de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

Estudios de fertilidad realizados en ratas, muestran que dolutegravir, abacavir y lamivudina no tienen efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina, manitol, almidón glicolato de sodio, povidona y estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido

Macrogol/polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Por favor referirse al empaque exterior para la fecha de expiración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a más de 30 °C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de HDPE (polietileno de alta densidad) conteniendo 30 comprimidos y 90 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ningún requerimiento especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

8. FECHA DE ELABORACIÓN DEL TEXTO: 05.10.2023

HDPE de los 30: NDC 59651-091-30

HDPE de los 90: NDC 59651-091-90

POM (medicamento solo con receta)

TMDA. Reg. No.: TZ 20 H 0115
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXX
Rwanda Reg. No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg. No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX X

Seguir para Contenidos

Prospecto: información para el paciente
Ablado
"ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg y LAMIVUDINA 300 mg comprimidos"

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos y para qué se utiliza
2. Antes de empezar a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
3. Cómo tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
6. Información adicional

Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos

Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos es un medicamento que contiene tres principios activos utilizados para tratar la infección por el VIH: abacavir, lamivudina y dolutegravir. El abacavir y la lamivudina pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN), y el dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la integrasa (INI).

El titular de la autorización de comercialización de **Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos es:**

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos es fabricado por:

APL Healthcare Limited,
Unit – IV, Plot No.16, APIIC,
Multi Products SEZ, Menakuru Village,
Naidupeta Mandal, Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

1. Qué es Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos y para qué se utiliza

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos es un medicamento que contiene tres principios activos utilizados para tratar la infección por el VIH: abacavir, lamivudina y dolutegravir. Abacavir y lamivudina pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN), y dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la integrasa (INI).

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos se usa para tratar la **infección por el VIH** (**virus de la inmunodeficiencia humana**) en adultos y niños mayores de 12 años de edad y que pesen al menos 40 kg.

Antes de que le prescriban Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, su médico le realizará una prueba para averiguar si tiene un tipo de gen particular llamado HLA-B*5701. Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos no se debe utilizar en pacientes que se sabe que son portadores de este gen HLA-B*5701. Los pacientes con este gen tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad (alérgica) grave si toman Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos (ver "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4).

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

2. Antes de empezar a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

No tome Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
- si es alérgico (*hipersensible*) a dolutegravir, abacavir (o cualquier otro medicamento que contenga abacavir), o lamivudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

  Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4.
- si está tomando un medicamento llamado dofetilida (para tratar enfermedades del corazón).

→ Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos contiene abacavir y dolutegravir. Estos dos principios activos pueden causar una reacción alérgica grave conocida como una reacción de hipersensibilidad. Nunca debe volver a tomar abacavir o medicamentos que contengan abacavir si ha tenido una reacción de hipersensibilidad: esto puede resultar potencialmente mortal.

Debe leer atentamente la información sobre "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4.

El envase de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos incluye una **Tarjeta de Información** para recordarle a usted y al personal médico la posibilidad de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted.

Algunas personas que toman Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos u otros tratamientos combinados frente al VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves que otras. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:
- si tiene una enfermedad hepática moderada o grave
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un problema de riñón.

→ **Consulte a su médico antes de empezar a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos si le aplica alguna de estas condiciones.** Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. Para más información, ver sección 4.

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave).

→ **Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4 de este prospecto.**

Riesgo de ataque al corazón

No se puede excluir la posibilidad de que abacavir aumente el riesgo de sufrir un ataque al corazón.

→ **Informe a su médico** si tiene problemas de corazón, si fuma o sufre otras enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardíaca como la tensión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos a menos que su médico se lo aconseje.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:
- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

→ **Lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH" en la sección 4 de este prospecto.**

Proteger a otras personas

La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con una persona infectada o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, al compartir agujas de inyección). Aunque el riesgo de contagio es menor gracias a la eficacia de la terapia antirretroviral, es importante que tome su medicamento exactamente como le ha indicado su médico. Platique con su médico sobre las precauciones necesarias para evitar infectar a otras personas.

Niños

Este medicamento no está indicado en niños menores de 12 años de edad. El uso de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos en niños menores de 12 años todavía no ha sido estudiado.

Otros medicamentos y Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizado para tratar la **esclerosis múltiple**.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, para tratar la **diabetes**
- medicamentos llamados **antiácidos**, para tratar la **indigestión** y el **ardor de estómago**. **No tome un antiácido** durante 6 horas antes de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (*ver también sección 3)*
- suplementos o multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio. **Si toma Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos con alimentos**, puede tomar suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio al mismo tiempo que Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos. **Si no toma Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos con alimentos, no tome suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio** durante 6 horas antes de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, o por lo menos 2 horas después de tomarlo *(ver también sección 3)*
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el**

  VIH
- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por el VIH** o **la hepatitis B**
- cladribina, utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**
- rifampicina, para tratar la **tuberculosis** (TB) y otras **infecciones bacterianas**
- trimetoprima/sulfametoxazol, un antibiótico para tratar **infecciones bacterianas**
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la **epilepsia**
- oxcarbamazepina y carbamazepina, para tratar la **epilepsia** o el **trastorno bipolar**
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la **depresión**
- metadona, usada como **sustituto de la heroína.** Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada
- riociguat, para tratar la **presión arterial elevada en los vasos sanguíneos** (arterias pulmonares) que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. Es posible que su médico deba reducir su dosis de riociguat, ya que abacavir puede aumentar los niveles sanguíneos de riociguat.

→ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o mandarle chequeos adicionales.

Embarazo

Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

→ Consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos en el momento de quedarse embarazada o durante las primeras seis semanas de embarazo, puede aumentar el riesgo de un tipo de defecto de nacimiento, denominado defecto del tubo neural, como la espina bífida (malformación de la médula espinal).

Si existe la posibilidad de quedarse embarazada mientras recibe Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos:

→ **Consulte a su médico** y valore si existe la necesidad de utilizar un método anticonceptivo, como preservativos o anticonceptivos orales.

Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos también puede pasar a la leche materna.

Si está amamantando o pensando en amamantar,

→ **Hable con su médico inmediatamente.**

Conducción y uso de máquinas

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos puede hacer que se sienta mareado y puede tener otros efectos adversos que reduzcan su atención.

→ **No conduzca ni maneje maquinaria**, a menos que esté seguro que sus reflejos no se ven afectados.

Información importante sobre el contenido de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- **La dosis normal es un comprimido una vez al día.**

Trague el comprimido con un poco de líquido. Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos se puede tomar con o sin alimentos. **Uso en niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes de entre 12 y 17 años y que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido una vez al día.

No tome un antiácido durante las 6 horas anteriores a la administración de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, se pueden tomar al mismo tiempo que Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

→ Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Si toma Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos con alimentos, puede tomar suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio al mismo tiempo que Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos. **Si no toma Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos con alimentos**, no tome ningún suplemento o multivitamínico que contenga calcio, hierro o magnesio durante las 6 horas anteriores a la administración de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

→ Consulte a su médico sobre la toma de suplementos de calcio, suplementos de hierro o multivitaminas con Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos.

Si toma más Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos del que debe

Si excede el número de comprimidos de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, **contacte con su médico o farmacéutico para que le asesore**. Si es posible, muéstreles la caja de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Si olvidó tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sáltese esa dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como antes.

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si ha interrumpido el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Si por alguna razón, ha dejado de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudieron estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad, **le indicará que nunca debe volver a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede producirse un aumento de peso y de los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Esto está relacionado en parte con el restablecimiento de la salud y el estilo de vida y, en el caso de los lípidos en sangre, a veces con los propios medicamentos para el VIH. Su médico comprobará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Abacavir puede producir una reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica grave), especialmente en personas que tienen un determinado tipo de gen llamado HLA-B*5701. Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad**, descrita bajo el epígrafe "Reacciones de hipersensibilidad". **Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.**

Además de los efectos adversos listados a continuación para Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Es importante que lea la información bajo el epígrafe "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH" en esta sección.

Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos contiene abacavir y dolutegravir. Estos dos principios activos pueden causar una reacción alérgica grave conocida como una reacción de hipersensibilidad.

Estas reacciones de hipersensibilidad se han visto con mayor frecuencia en personas que toman medicamentos que contengan abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad, que podría resultar potencialmente mortal si continúa tomando Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado HLA-B*5701 (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, le deben haber realizado la prueba de detección de este gen. Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico.

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

fiebre (temperatura elevada) y **erupción cutánea**.

Otros síntomas frecuentes son:

náuseas (malestar), vómitos, diarrea, dolor abdominal (estómago) y cansancio excesivo.

Otros síntomas pueden incluir:

dolores en las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolores de cabeza ocasionales, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, tensión sanguínea baja, hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Contacte con su médico inmediatamente:

1 si tiene una erupción cutánea, O

2 si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:

- **fiebre**
- **dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos**
- **náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal**
- **cansancio excesivo o achaques y dolores o malestar general.**

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Si ha dejado de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Si ha dejado de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede resultar potencialmente mortal u ocasionarle la muerte. Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan dolutegravir.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan dolutegravir. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar medicamentos que contienen abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los de la Tarjeta de Información antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, pacientes que han tomado en el pasado medicamentos que contenían abacavir sin ningún síntoma de hipersensibilidad, han desarrollado una reacción de hipersensibilidad cuando empiezan a tomar estos medicamentos de nuevo.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica, por si fuese necesario.

Si es hipersensible a Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, debe devolver todos sus comprimidos de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos sin usar, para que sean eliminados de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

El envase de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos incluye una Tarjeta de Información para recordarle a usted y al personal médico la posibilidad de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

Debe sacar la tarjeta y llevarla siempre con usted.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**:

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas
- dificultar para dormir (insomnio)
- falta de energía (*fatiga*).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**:

- reacción de hipersensibilidad (ver "Reacciones de hipersensibilidad" anteriormente en esta sección)
- pérdida de apetito
- erupción cutánea
- picor (prurito)
- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- molestias en el estómago (abdomen)
- indigestión
- gases (flatulencia)
- mareo
- sueños anormales
- pesadillas
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- cansancio
- fiebre (temperatura elevada)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- pérdida de cabello
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- sensación de debilidad
- sensación de malestar general.

Los efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- un aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**:

- inflamación del hígado (hepatitis)
- pensamientos y comportamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (trombocitopenia)
- un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) o recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)

- un aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre
- un aumento de los niveles de triglicéridos (tipo de grasa) en sangre.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**:

- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- rotura del tejido muscular

Los efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- aumento de una enzima llamada *amilasa.*

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000 personas**:

- entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (síndrome de Stevens–Johnson), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).

Los efectos adversos muy raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- un fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre algún efecto adverso

→ **Consulte a su médico.** Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección por el VIH avanzada o SIDA tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera "silenciosa", no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que el tratamiento se iniciara. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos

(*trastornos autoinmunitarios)* . Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

→ **Consulte a su médico inmediatamente**. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado frente al VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico**.

Reporte de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto, repórtelo inmediatamente por siguiente dirección de correo electrónico:

pharmacovigilance@aurobindo.com. Al notificar sobre los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

- No almacenar a más de 30 °C. Conservar en el envase original.
- Mantener Abacavir, Dolutegravir Lamivudina y Comprimidos en el envase original.
- No utilice Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos si el precinto del frasco falta o está roto.
- Mantener el frasco bien cerrado. Proteger de la humedad.
- El frasco contiene un paquete desecante que ayuda a mantener el medicamento seco (lo protege de la humedad). Mantenga el paquete desecante en el frasco. No retire el paquete desecante.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Qué contiene Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos

- Los principios activos son abacavir, dolutegravir y lamivudina.

Cada comprimido recubierto contiene abacavir sulfato USP equivalente a 600 mg de abacavir, dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 50 mg y lamivudina USP 300 mg.

- Los demás ingredientes del núcleo del comprimido son celulosa microcristalina, manitol, almidón glicolato de sodio, povidona y estearato de magnesio.

- Los demás ingredientes del recubrimiento del comprimido son macrogol/polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Como se ve Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos y contenido del envase

Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos son comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, de forma ovalada y biconvexa, con la inscripción "N" en una cara y "17" en la otra.

Los comprimidos recubiertos se suministran en frascos de 30 y 90 comprimidos.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Ablado

"ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg e LAMIVUDINA 300 mg comprimidos"

1. Nome do Produto Farmacêutico Final

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido revestido por película contém sulfato de Abacavir USP equivalente a abacavir 600 mg, Dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 50 mg e Lamivudina USP 300 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg são comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, ovais, biconvexos e gravados com "N" num lado e "17" no outro lado.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Adultos e adolescentes (pesando pelo menos 40 kg)

A dose recomendada de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos em adultos e adolescentes é um comprimido uma vez por dia.

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso inferior a 40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida.

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

Doses esquecidas

Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, o doente deve tomá-la o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual.

Idosos

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

Compromisso renal

Não se recomenda a utilização de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos em doentes com depuração da creatinina < 50 mL/min (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. No entanto, a exposição à lamivudina é aumentada significativamente em doentes com depuração da creatinina < 50 mL/min (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos em crianças com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Ver secções 4.4 e 4.8.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Transmissão do HIV

Embora a supressão viral eficaz com terapia antirretroviral tenha demonstrado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, um risco residual não pode ser excluído. Precauções para prevenir a transmissão devem ser tomadas de acordo com as diretrizes nacionais.

Reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8)

Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8), e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo.

Assim, deve sempre manter-se o seguinte:

- o estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica.

- Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir.

- **Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina.

- Após interromper o tratamento com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado.**

- Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte.

- A fim de evitar a reiniciação de abacavir e dolutegravir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não utilizados.

Descrição clínica das reações de hipersensibilidade

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

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

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

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática subjacente significativa. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.2 e 5.2).

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

Doentes com hepatite B ou C crónica

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

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos for utilizado em doentes coinfetados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento.

Caso Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos seja interrompido em doentes coinfetados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite.

Síndrome de Reativação Imunológica

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

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

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina,

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

Enfarte do miocárdio

Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de terapêutica antirretrovírica. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Até à data, não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo fumar, hipertensão e hiperlipidemia).

Osteonecrose

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

Infeções oportunistas

Os doentes devem ser alertados para o facto de que Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, não é uma cura para a infeção por VIH, pelo que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Os doentes devem, portanto, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas à infeção por VIH.

Administração em indivíduos com compromisso renal moderado

Doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 mL/min a tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos podem apresentar uma exposição à lamivudina 1,6 a 3,3 vezes superior (AUC) do que doentes com depuração da creatinina ≥50 mL/min. Não existem dados de segurança de ensaios controlados aleatorizados comparando Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos com os componentes individuais em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 mL/min que receberam dose ajustada de lamivudina. Nos ensaios de registo originais de lamivudina em combinação com zidovudina, exposições mais elevadas a lamivudina foram associadas a maiores taxas de toxicidade hematológica (neutropenia e anemia), embora as descontinuações devido a neutropenia ou anemia tenham ocorrido em <1% dos indivíduos.

Podem ocorrer outros acontecimentos adversos relacionados com a lamivudina (como doenças gastrointestinais e afeções hepáticas). Os doentes com depuração da creatinina mantida entre 30 e 49 mL/min a tomar Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos devem ser monitorizados quanto a acontecimentos adversos relacionados com a lamivudina, nomeadamente toxicidade hematológica. Se se desenvolver ou houver agravamento de neutropenia e anemia está indicado ajuste de dose da lamivudina, de acordo com a informação de prescrição da lamivudina, o qual não pode ser alcançado com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos deve ser descontinuado e os componentes individuais devem ser usados para construir o regime de tratamento.

Resistência ao medicamento

Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase.

Interações medicamentosas

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

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo catiões polivalentes. Recomenda-se que Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes medicamentos (ver secção 4.5).

Quando tomados com alimentos, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos e suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio, ferro ou magnésio podem ser tomados ao mesmo tempo. Se Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos for administrado em jejum recomenda-se que suplementos ou multivitaminos contendo cálcio, ferro ou magnésio sejam tomados 2 horas depois ou 6 horas antes de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos (ver secção 4.5).

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

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

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina, exceto quando é indicado um ajuste de dose de dolutegravir devido a interações medicamentosas (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos contém dolutegravir, abacavir e lamivudina, assim, quaisquer interações identificadas para estes individualmente são relevantes para Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos. Não se esperam interações medicamentosas clinicamente significativas entre dolutegravir, abacavir e lamivudina.

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

O dolutegravir é eliminado maioritariamente através de metabolização pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1. O dolutegravir é também um substrato das UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (gp-P), e proteína resistente ao cancro da mama (BCRP). A administração concomitante de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos e outros medicamentos que inibem a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, e/ou gp-P pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir. Medicamentos que induzem estas enzimas ou transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 1).

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

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

A lamivudina é depurada a nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através do OCT2 e dos transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2-K) . Foi demonstrado que o trimetoprim (um inibidor destes transportadores de fármacos) aumenta as concentrações plasmáticas de lamivudina, no entanto, o resultado desse aumento não foi clinicamente significativo (ver Tabela 1). O dolutegravir é um inibidor do OCT2 e

MATE1: contudo, as concentrações de lamivudina foram semelhantes com ou sem administração concomitante de dolutegravir com base numa análise de um estudo cruzado, indicando que *in vivo* o dolutegravir não tem efeito na exposição da lamivudina. Adicionalmente, a lamivudina é um substrato do transportador OCT1 hepático. Como a eliminação hepática desempenha uma função menor na eliminação de lamivudina, as interações medicamentosas devido à inibição do OCT1 são improváveis de serem clinicamente significativas.

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

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

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

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores captação de aniões orgânicos (OAT)1 e AT#. Com base na falta de efeito sobre a farmacocinética in vivo do substrato OAT do tenofovir, in vivo a inibição de OAT1 é improvável. A inibição de OAT3 não foi estudada in vivo. Dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção depende do OAT3. In vitro, o abacavir demonstrou potencial para inibir o CYP1A1 e potencial limitado para inibir o metabolismo mediado pelo CYP3A4. Abacavir foi um inibidor de MATE1. (por exemplo, fampridina [também conhecida como dalfampridina], metformina) (ver Tabela 1).

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

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

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

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

As interações estabelecidas e teóricas com medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais selecionados são apresentadas na Tabela 1.

Tabela de interações

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

Tabela 1: Interações medicamentosas

Medicamentos por área terapêutica	Interação alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
Medicamentos antirretrovíricos		
Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa		
Etravirina sem inibidores da protease potenciados/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% Cmax ↓ 52% C ↓ 88% Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A etravirina sem inibidores da protease potenciados reduziu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia em doentes a tomar etravirina sem inibidores da protease potenciados. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com etravirina sem inibidores da protesase potenciados (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↑ 7% C ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% Cmax ↓ 12% C ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% Cmax ↓ 39% C ↓ 75% Efavirenz ↔ (controlos históricos) (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com efavirenz. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com efavirenz (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)

Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução é esperada uma redução da exposição idêntica à observada com efavirez)	A administração concomitante com nevirapina pode diminuir a concentração plasmática de dolutegravir devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito de nevirapina na exposição ao dolutegravir é provavelmente semelhante a ou menos do que o do efavirenz. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com nevirapina. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com nevirapina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↑ 13% C ↑ 22% Rilpivirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% Cmax ↓ 3% C↓8% Tenofovir ↔	Não é necessário ajuste de dose quando Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é associado com análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa.
Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Interação não estudada	Não se recomenda a utilização de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos em combinação com medicamentos contendo emtricitabina, uma vez que tanto a lamivudina (em Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos) como a emtricitabina são análogos da citidina (i.e. risco de interações intracelulares, (ver secção 4.4))
Inibidores da protease		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% Cmax ↑ 50% C ↑ 180% Atazanavir ↔ (controlos históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% Cmax ↑ 34% C ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 47% C ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com tipranavir/ritonavir. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com tipranavir/ritonavir (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% Cmax ↓ 24% C ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir diminui as concentrações de dolutegravir, mas com base em dados limitados, não resultou numa diminuição da eficácia em estudos de Fase III. Não é necessário ajuste de dose.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravi**r**	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% Cmax ↔ 0% C24 ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% Cmax ↓ 11% C ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.

Outros fármacos antivíricos		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmax ↑ 29% C ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir numa extensão clinicamente relevante. Dolutegravir não alterou a concentração plasmática de daclatasvir. Não é necessário ajuste de dose.
Medicamentos anti-infeciosos		
Trimetoprim /sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir Trimetoprim /Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg uma vez por dia durante 5 dias/300 mg dose única**)**	Interação não estudada Lamivudina: AUC ↑43% Cmax ↑7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inibição do transportador catiónico orgânico)	Não é necessário ajuste de dose de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, exceto se o doente tiver compromisso renal (Ver Secção 4.2).
Antituberculosos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 43% C ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com rifampicina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% Cmax ↑ 16% C ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% Cmax ↓ 33% C ↓ 73%	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com carbamazepina. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com carbamazepina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (Não estudado, diminuição esperada devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com estes indutores metabólicos. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com estes indutores metabólicos (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Anti-histamínicos (antagonistas dos recetores H2 da histamina)		
Ranitidina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa.	Não é necessário ajuste de dose.
Cimetidina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa.	Não é necessário ajuste de dose.
Citotóxicos		
Cladribina/Lamivudina	Interação não estudada. *In vitro*, a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina	A utilização concomitante de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos com cladribina não é recomendada (ver secção 4.4).
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg uma vez por dia durante 14 dias/600 mg dose única, depois 600 mg duas vezes por dia durante 14 dias)	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Improvável necessidade de ajuste de dose de metadona na maioria dos doentes; ocasionalmente pode ser necessária nova titulação da metadona.
Retinoides		
Compostos retinoides (por ex. Isotretinoína)	Interação não estudada Interação possível dada a via de eliminação comum através da álcool desidrogenase (componente abacavir).	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Diversos		

Álcool		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dose única/600 mg dose única)	Interação não estudada (Inibição da álcool desidrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Sorbitol		
Solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%; 55%.	Quando possível, evitar a administração concomitante crónica de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.
Bloqueador dos canais de potássio		
Fampridina (também conhecida Como dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	A administração concomitante de doluteravir tem potencial para causar convulsões devido à elevação das concentrações plasmáticas de fampridina por inibição do transportador de OCT2; a administração concomitante não foi estudada. A administração concomitante de fampridina com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é contraindicada (ver secção 4.3).
Antiácidos e suplementos		
Antiácidos contendo alumínio/magnésio/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os antiácidos contendo alumínio/magnésio devem ser tomados bem separados no tempo da administração de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes da ingestão de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos). - Quando tomados com alimentos, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos e suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio, ferro ou magnésio podem ser tomados ao mesmo tempo. - Se Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos for tomado em jejum esses suplementos devem ser tomados no mínimo 2 horas depois ou 6 horas antes da ingestão Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos. As reduções apresentadas na exposição ao dolutegravir foram observadas com a ingestão de dolutegravir e esses suplementos em jejum. Com alimentos, as alterações na exposição após a ingestão conjunta com suplementos de cálcio ou ferro foram alteradas pelo efeito dos alimentos, resultando numa exposição semelhante à obtida com dolutegravir administrado em jejum.
Suplementos de cálcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
Suplementos de ferro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
Multivitamínicos (contendo cálcio, ferro e magnésio)/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32%	
Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↑ 6% C ↑ 17%	Não é necessário ajuste de dose.
Antidiabéticos		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79% Cmax ↑ 66% Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg BID: Metformina AUC ↑ 145 % Cmax ↑ 111%	Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Em doentes com compromisso renal moderado deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando administrada concomitantemente com dolutegravir, por causa do risco aumentado de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado devido ao aumento da concentração de metformina (ver secção 4.4).
Medicamentos à base de plantas		
Erva de S. João/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (Não estudado, diminuição esperada devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com erva de S. João. Como Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, durante a administração concomitante com Erva de S. João (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Contracetivos orais		

Etinilestradiol (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efeito de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% Cmax ↓ 1% Efeito de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% Cmax ↓ 11%	O dolutegravir não teve qualquer efeito farmacodinâmico na Hormona Luteinizante (LH), na Hormona Estimulante do Folículo (FSH) e na progesterona. Não é necessário ajuste de dose dos contracetivos orais quando administrados concomitantemente com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos.
Anti-hipertensores		
Riociguat/Abacavir	Riociguat↑ O abacavir inibe o CYP1A1 *in vitro*. A administração concomitante de uma dose única de riociguat (0.5 mg) a doentes com VIH a receber Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos levou a uma AUC(0-∞) de riociguat aproximadamente três vezes superior comparativamente à AUC(0-∞) de riociguat histórica notificada em indivíduos saudáveis.	Poderá ser necessário reduzir a dose de riociguat. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de riociguat para recomendações posológicas

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar (WOCBP) devem ser aconselhadas sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural com dolutegravir (um componente de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, ver abaixo), incluindo considerar métodos contraceptivos eficazes.

Se uma mulher planear engravidar, os benefícios e os riscos de continuar o tratamento com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos deverão ser discutidos com a doente.

Gravidez

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

A incidência de defeitos do tubo neural na população em geral varia entre 0,5 e 1 casos por cada 1000 nados-vivos (0,05-0,1). A maioria dos defeitos do tubo neural ocorrem durante as 4 primeiras semanas do desenvolvimento embrionário após conceção (aproximadamente 6 semanas após o último período menstrual). Se for confirmada gravidez durante o primeiro trimestre sob terapêutica com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos, deverá discutir-se com a doente os benefícios e os riscos de continuar com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos *versus* mudar para outro regime antiretrovírico tomando em consideração a idade gestacional e o período crítico de desenvolvimento de defeitos do tubo neural.

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

Em estudos de toxicologia reprodutiva em animais com dolutegravir, não foram identificados resultados de desenvolvimento adversos, incluindo defeitos do tubo neural, incluindo defeitos do tubo neural (ver secção 5.3). Foi demonstrado que o dolutegravir atravessa a placenta em animais.

Mais de 1000 casos de exposição a dolutegravir no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não evidenciam aumento do risco de toxicidade fetal/neonatal. Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos pode ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez quando os benefícios esperados são superioires ao potencial risco para o feto.

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

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

Disfunção mitocondrial

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

Amamentação

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

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

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com dolutegravir. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Muitas das reações adversas listadas na tabela abaixo ocorrem frequentemente (náuseas, vómitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Assim, os doentes com qualquer um destes sintomas deve ser cuidadosamente avaliado para a presença desta hipersensibilidade

(ver secção 4.4). Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente.

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

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e da experiência pós -comercialização consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos estão listadas na Tabela 2 por sistema de órgãos, classe de órgãos e frequência absoluta. As frequências estão definidas como muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000).

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

Frequência	**Reação adversa**
Doenças do sangue e do sistema linfático:	
Pouco frequentes:	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Muito raros:	Aplasia pura dos glóbulos vermelhos
Doenças do sistema imunitário:	
Frequentes:	hipersensibilidade (ver secção 4.4)
Pouco frequentes:	síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição:	
Frequentes:	anorexia
Pouco frequentes**:**	hipertrigliceridemia, hiperglicemia
Muito raros:	acidose láctica
Perturbações do foro psiquiátrico:	
Muito frequentes:	insónia
Frequentes:	sonhos anormais, depressão, ansiedade, pesadelos, perturbação do sono
Pouco frequentes:	ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica)
Doenças do sistema nervoso:	
Muito frequentes:	cefaleia
Frequentes:	tonturas, sonolência, letargia
Muito raros:	neuropatia periférica, parestesia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	
Frequentes:	Tosse, sintomas nasais
Doenças gastrointestinais:	
Muito frequentes:	náuseas, diarreia
Frequentes:	vómitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia
Raros:	Pancreatite
Afeções hepatobiliares:	
Pouco frequentes:	hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
Frequentes:	erupção cutânea, prurido, alopecia
Muito raros:	eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	
Frequentes:	Artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia)
Raros:	Rabdomiólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	
Muito frequentes:	Fadiga
Frequentes:	astenia, febre, mal-estar geral
Outros:	
Frequentes:	Aumentos da CPK, Aumentos da alaninaminotransferase (ALT) e/ou aspartataminotransferase (AST)
Raros:	aumentos da amilase

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

Tanto abacavir como dolutegravir são associados com um risco de reações de hipersensibilidade, que foram observadas mais frequentemente com abacavir. A reação de hipersensibilidade observada para cada um destes medicamentos (descritos abaixo) partilha algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas indicando envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. O tratamento com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos deve ser interrompido sem demora se a reação de hipersensibilidade não poder ser excluída por razões clínicas e a terapêutica com Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos ou outros medicamentos contendo abacavir ou dolutegravir não deve nunca ser reiniciada. Consultar a secção 4.4 para mais informações sobre o controlo do doente na eventualidade de uma reação de hipersensibilidade suspeita a Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos.

Hipersensibilidade a dolutegravir

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

Hipersensibilidade a abacavir

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

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

Pele	**Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana)
Trato gastrointestinal	**Náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca
Trato respiratório	**Dispneia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória
Diversos	**Febre, letargia, mal-estar geral**, edema, linfoadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
Neurológicos/Psiquiátricos	**Cefaleia**, parestesia
Hematológicos	Linfopenia
Fígado/pâncreas	**Aumento dos testes da função hepática**, hepatite, insuficiência hepática
Musculosqueléticos	**Mialgia**, raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase
Urologia	Aumento da creatinina, insuficiência renal

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

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

Parâmetros metabólicos

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

Osteonecrose

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

Síndrome de reativação imunológica

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

Alterações no paramêtros químicos laboratoriais

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

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

Coinfeção com Hepatite B ou C

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

População pediátrica

Não existem dados de estudos clínicos sobre os efeitos de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos na população pediátrica. Os componentes individuais foram investigados em adolescentes (12 a 17 anos de idade).

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de e-mail: farmacovigilance@aurobindo.com.

4.9 Sobredosagem

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

O tratamento adicional deve ser efetuado tal como clinicamente indicado ou como recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível. Não existe tratamento específico para uma sobredosagem de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderá ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada. Desconhece-se se o abacavir é eliminado por diálise peritoneal ou hemodiálise. Como dolutegravir se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

O abacavir e a lamivudina são inibidores seletivos e potentes do VIH-1 e do VIH-2. Ambos, abacavir e lamivudina, são metabolizados sequencialmente pelas cinases intracelulares até aos 5'-trifosfatos (TP) respetivos, que são a fração ativa, com semividas intracelulares extensas que suportam a posologia uma vez por

dia (ver secção 5.2). A lamivudina-TP (um análogo da citidina) e o carbovir-TP (forma trifosfatada ativa do abacavir, um análogo da guanosina) são substratos para, e inibidores competitivos da transcriptase reversa (TR) do VIH. No entanto, pensa -se que a sua principal atividade antivírica consiste na incorporação da forma monofosfatada na cadeia de ADN vírica, resultando no término da cadeia. Os trifosfatos de abacavir e lamivudina mostram afinidade significativamente inferior para as ADN-polimerases das células do hospedeiro.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica in vitro

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

Em várias estirpes laboratoriais, o IC50 para o dolutegravir usando PBMC foi de 0,5 nM e quando usadas células MT-4 variou de 0,7-2 nM. Foram observados IC50s idênticos em isolados clínicos sem qualquer diferença significativa entre subtipos; num painel de 24 isolados de VIH-1 dos grupos A, B, C, D, E, F e G e grupo O, o valor médio de IC50 foi de 0,2 nM (variação 0,02-2,14). O IC50 médio para 3 isolados de VIH-2 foi de 0,18 nM (variação 0,09-0,61).

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

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

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

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

Atividade antivírica em combinação com outros fármacos antivíricos

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

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

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

Efeito no soro humano

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

Resistência

Resistência in vitro: *(dolutegravir)*

A passagem serial é utilizada para estudar a evolução da resistência *in vitro*. Quando se utilizou a estirpe laboratorial HIVIII durante passagem até 112 dias, as mutações selecionadas apareceram lentamente, com substituições nas posições S153Ye F. Nos estudos clínicos, estas mutações não foram selecionadas em doentes tratados com dolutegravir. Ao utilizar a estirpe NL432, foram selecionadas as mutações E92Q (alteração máxima 3) e G193E (alteração máxima 3). Estas mutações foram selecionadas em doentes com resistência pré -existente ao raltegravir e que foram depois tratados com dolutegravir (listadas como mutações secundárias para dolutegravir).

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

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

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

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

Resistência in vivo: (dolutegravir)

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

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

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

Foram selecionados *in vitro* e *in vivo* isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir e que são associados com alterações genotípicas específicas na região dos codões para a TR (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante a seleção *in vitro* de abacavir, ocorreu primeiro a mutação M184V e resultou num aumento de cerca de 2 vezes no IC50, abaixo do *cut-off* clínico do abacavir de alteração máxima de 4,5. A transição contínua para concentrações aumentadas de fármaco resultou na

seleção de mutantes duplos 65R/184V e 74V/184V da TR ou de mutantes triplos 74V/115Y/184V da TR. Duas mutações conferiram uma alteração de 7 a 8 vezes na suscetibilidade ao abacavir e combinações de três mutações foram requeridas para conferir alteração superior a 8 vezes na suscetibilidade.

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

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

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

Efeitos no eletrocardiograma

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

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos em indivíduos infetados por VIH e não sujeitos a terapêutica prévia baseia-se nas análises de dados de vários ensaios. As análises incluíram dois ensaios aleatorizados, internacionais, de dupla ocultação e com controlo ativo, SINGLE (ING114467) e SPRING-2 (ING113086), o ensaio internacional, aberto, com controlo ativo FLAMINGO (ING114915), e o estudo ARIA (ING117172) aleatorizado, aberto, com controlo ativo, multicêntrico e de não inferioridade.

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

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

No SPRING-2, 822 doentes foram tratados com dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia (cego), ambos administrados com uma dose fixa de ABC/3TC (cerca de 40%) ou TDF/FTC (cerca de 60%), administrados na em regime aberto.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

Vinte das 23 crianças e adolescentes (87%) tiveram uma diminuição de >1 log10 c/ml desde a linha de base no ARN VIH-1 ou ARN VIH -1 <400 c/ml à Semana 24. Quatro indivíduos tiveram falência virológica, nenhum dos quais com resistência a INI no momento da falência virológica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Absorção

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

lamivudina, respetivamente.

A exposição ao dolutegravir foi normalmente semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados por VIH-1. Em indivíduos adultos infetados por VIH-1 após 50 mg de dolutegravir uma vez por dia, os parâmetros farmacocinéticos em estado estacionário (mediana geométrica [% CV]) com base nas análises farmacocinéticas populacionais foram AUC(0-24) = 53,6 (27) µg.h/ml, Cmax = 3,67 (20) µg/ml, e Cmin = 1,11 (46) µg/ml. Após administração única de 600 mg de abacavir, a Cmax média (CV) é de 4,26 µg/ml (28%) e a AUC∞ média (CV) é de 11,95 µg.h/ml (21%). Após administração oral de doses múltiplas de 300 mg de lamivudina, uma vez por dia, durante sete dias, a Cmax média (CV) no estado estacionário é 2,04 µg/ml (26%) e a AUC24 média (CV) é de 8,87 µg.h/ml (21%).

A Cmax e AUC plasmáticas de dolutegravir após a administração de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos com uma refeição rica em gorduras foram de 37% e 48% mais elevadas, respetivamente, do que após a administração de Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos em jejum. Para abacavir houve uma diminuição na Cmax com 23% e a AUC permaneceu inalterada. A exposição da lamivudina foi semelhante com ou sem alimentos. Estes resultados indicam que Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos podem ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

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

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

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

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

Biotransformação

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

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

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

Interações medicamentosas

In vitro, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca (IC50>50 µM) das enzimas do citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores gp-P, BCRP, BSEP, anião orgânico de transporte do polipéptido 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, resistência a multi-fármacos associada à proteína 2 (MRP2) ou MRP4. *In vitro*, dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos dos principais transportadores e enzimas (ver secção 4.5).

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

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

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

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

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

A lamivudina não foi significativamente metabolizada pelas enzimas CYP.

Eliminação

Dolutegravir tem uma semivida terminal de ~14 horas. Com base numa análise farmacocinética populacional, a depuração oral aparente (CL/F) é de aproximadamente 1 l/hora nos doentes infetados por VIH. O tempo de semivida médio do abacavir é de cerca de 1,5 horas. A semivida terminal média geométrica da parte intercelular ativa do carbovirtrifosfato (TP) em estado estacionário é de 20,6 horas. O abacavir é eliminado por metabolização hepática com excreção subsequente dos metabolitos, principalmente na urina. Cerca de 83% da dose administrada de abacavir é eliminada na urina, inalterada e na forma de metabolitos. O restante é eliminado nas fezes.

O tempo de semivida de eliminação observado para a lamivudina é 5 a 7 horas. Para os doentes a receber lamivudina 300 mg uma vez por dia, a semivida terminal intracelular de lamivudina-TP foi de 16 a 19 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente 0,32 L/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70%) através do sistema de transporte catiónico orgânico. Estudos em doentes com insuficiência renal mostraram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. É necessário a redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 mL/min (ver secção 4.2).

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

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

Farmacocinética intracelular

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

Populações especiais de doentes

Compromisso hepático

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

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

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

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

Com base nos dados obtidos para abacavir, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado e grave.

Compromisso renal

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

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

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

Com base nos dados da lamivudina, Abacavir 600 mg, Dolutegravir 50 mg e Lamivudina 300 mg comprimidos não é recomendado em doentes com depuração da creatinina < 50 mL/min.

Idosos

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

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

População pediátrica

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

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

Polimorfismos nas enzimas metabolizadoras de fármacos

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

Género

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

Raça

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

Coinfecção com Hepatite B ou C

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Mutagenicidade e carcinogenicidade

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

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

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

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

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

Toxicidade de dose repetida

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que provocam, respetivamente, exposições sistémicas de aproximadamente 38 e 1,5 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC. Porque a intolerância gastrointestinal (GI) é considerada como sendo devida à administração local da substância ativa, as métricas mg/kg ou mg/m^2 são determinantes apropriados da cobertura de segurança para esta toxicidade. Para uma dose clínica total diária de 50 mg, a intolerância GI em macacos ocorreu na dose equivalente a 30 vezes a dose humana em mg/kg (com base num ser humano de 50 kg) e na dose equivalente a 11 vezes a dose humana em mg/m^2. Nos estudos toxicológicos, o abacavir mostrou aumentar o peso do fígado no rato e no macaco. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Os ensaios clínicos não evidenciaram efeito hepatotóxico para o abacavir. Além disso, no ser humano não se observou autoindução do metabolismo do abacavir ou indução do metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo fígado.

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

Toxicologia reprodutiva

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

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

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

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

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

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

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina, manitol, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido

Macrogol/polietilenoglicol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Por favor consulte o exterior da embalagem para visualizar o prazo de validade.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem original. Proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de HDPE contendo 30 comprimidos e 90 comprimidos.

6.6 Instruções de uso e manuseio

Nenhum requesito especial.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

8. DATA DE ELABORAÇÃO DO TEXTO: 05.10.2023

30' HDPE (polietileno de alta densidade): NDC 59651-091-30

90' HDPE (polietileno de alta densidade): NDC 59651-091-90

POM (medicamento somente de prescrição)

TMDA. Reg. No.: TZ 20 H 0115
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXX
Rwanda Reg. No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg. No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX X

← *Ir para Conteúdos*

Folheto informativo: Informação para o doente
Ablado
"ABACAVIR 600 mg, DOLUTEGRAVIR 50 mg e LAMIVUDINA 300 mg COMPRIMIDOS"

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

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

O que contém este folheto:

1. O que é Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos e para que é utilizado
2. Antes de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
3. Como tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos
6. Outras informações

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos é um medicamento que contém três princípios ativos utilizados no tratamento da infeção pelo VIH: abacavir, lamivudina e dolutegravir. O abacavir e a lamivudina pertencem a um grupo de medicamentos antirretrovirais denominados análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INTR), e o dolutegravir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovirais denominados inibidores da integrase (INIs).

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado para **Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos é**:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos são fabricados por:

APL Healthcare Limited,
Unit – IV, Plot No.16, APIIC,
Multi Products SEZ, Menakuru Village,
Naidupeta Mandal, Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

1. O que é Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos e para que é utilizado

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

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

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

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos não cura a infeção por VIH; reduz a quantidade de vírus no seu organismo e mantém-na num nível baixo. Também aumenta o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco e são importantes para ajudar o seu organismo no combate à infeção.

Nem todas as pessoas respondem da mesma forma ao tratamento com Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

2. Antes de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Não tome Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao dolutegravir, ao abacavir (ou a qualquer outro medicamento contendo abacavir), ou à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Leia atentamente toda a informação sobre as reações de hipersensibilidade na Secção 4.
- se está a tomar um medicamento chamado dofetilida (para tratar problemas cardíacos).

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

Advertências e precauções

IMPORTANTE – Reações de hipersensibilidade

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos contém abacavir e dolutegravir. Estas duas substâncias ativas podem causar uma reação alérgica grave conhecida como reação de hipersensibilidade. Nunca deverá tomar novamente abacavir ou produtos contendo abacavir se já teve uma reação de hipersensibilidade: pode colocar a vida em risco.

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

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

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

- se tem doença moderada ou grave do fígado
- se tiver antecedentes de **doença do fígado**, incluindo hepatite B e C (se tiver infeção por hepatite B, não pare Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos sem o conselho do seu médico, uma vez que a sua hepatite pode regressar)
- se tem um problema dos rins

→ **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si antes de utilizar**

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos. Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar o seu medicamento. Consulte a Secção 4 para mais informação.

Reações de hipersensibilidade ao abacavir

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

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

Risco de ataque cardíaco

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

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

Esteja atento aos sintomas importantes

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

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

Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

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

Proteja as outras pessoas

A infeção pelo VIH é transmitida pelo contato sexual com alguém que tem a infeção ou pela transferência de sangue infetado (por exemplo, pela partilha de agulhas de injeção). Ainda pode transmitir o VIH ao tomar este medicamento, embora o risco seja reduzido pela terapia antirretroviral eficaz. Por isso, é importante tomar o seu medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Discuta com o seu médico as precauções necessárias para evitar infetar outras pessoas.

Crianças

Este medicamento não se destina a crianças com menos de 12 anos de idade. A utilização de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

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

Não tome Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos com o seguinte medicamento:

- dofetilida, utilizado na esclerose múltipla.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos funciona ou tornar mais provável que venha a ter efeitos indesejáveis. Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos também pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

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

- metformina, para tratar **diabetes**
- medicamentos chamados **antiácidos**, para tratar a **indigestão** e a **azia**. **Não tome um antiácido** durante as 6 horas anteriores a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado. (*ver também Secção 3*)
- suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio, ferro ou magnésio. **Se tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos com alimentos**, pode tomar suplementos ou multivitaminas contendo cálcio, ferro ou magnésio ao mesmo tempo que Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos. **Se não tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos com alimentos**, **não tome suplementos ou multivitamínicos que contenham cálcio, ferro ou magnésio** durante as 6 horas anteriores a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado (*ver também Secção 3*)
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, para tratar **a infeção por VIH**
- medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente
- outros medicamentos contendo lamivudina, usados para tratar a **infeção por VIH** ou a **infeção por hepatite B**
- cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**
- rifampicina, para tratar a tuberculose (TB) e outras **infeções bacterianas**
- trimetoprim/sulfametoxazol, um antibiótico para tratar **infeções bacterianas**
- fenitoína e fenobarbital, para tratar a **epilepsia**
- oxcarbamazepina e carbamazepina, para tratar a **epilepsia** e a **doença bipolar**
- **erva de S. João** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a **depressão**
- **metadona**, utilizada como um **substituto da heroína**. O abacavir aumenta a velocidade a que a metadona é eliminada do organismo. Se está a tomar metadona, irá ser observado para quaisquer sintomas de abstinência. A sua dose de metadona poderá ter de ser alterada.
- **O riociguat é utilizado no tratamento da pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos** (as artérias pulmonares) que transportam o sangue do coração aos pulmões. O seu médico poderá necessitar de reduzir a dose de riociguat, porque o abacavir pode aumentar os níveis sanguíneos de riociguat.

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

Gravidez

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

→ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

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

Se tem potencial para engravidar durante o tratamento com Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos:

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

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

Amamentação

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

Uma pequena quantidade dos componentes de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos pode também passar para o leite materno.

Se você está amamentando ou pensando em amamentar:

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos pode provocar-lhe tonturas e outros efeitos indesejáveis que o tornam menos alerta.

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

Informação importante sobre o conteúdo dos comprimidos de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

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

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

Engula o comprimido com um pouco de líquido. Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Utilização em crianças e adolescentes

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

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

→ Fale com o seu médico para mais aconselhamento sobre como tomar medicamentos antiácidos com Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Se tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos com alimentos, pode tomar suplementos ou multivitamínicos que contenham cálcio, ferro ou magnésio ao mesmo tempo que Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos. **Se não tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos com alimentos**, não tome um suplemento ou multivitamínico que contenha cálcio, ferro ou magnésio durante as 6 horas anteriores a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para mais conselhos sobre como tomar suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas com Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Se tomar mais Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

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

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

Se parar de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

Se parou de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos por qualquer razão – especialmente porque pensa que está a ter efeitos indesejáveis ou porque tem outras doenças:

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapia para o VIH pode haver aumento de peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Tal está parcialmente ligado à saúde e estilo de vida restaurados e, no caso dos lípidos no sangue, às vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá testar estas alterações.

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

Abacavir pode causar uma reação de hipersensibilidade (uma reação alérgica grave), especialmente em doentes que se saiba possuírem um particular tipo de gene chamado HLA-B*5701. Mesmo doentes que não têm o gene HLA-B*5701 podem também desenvolver **uma reação de hipersensibilidade**, descrita neste folheto no painel 'Reações de hipersensibilidade'. **É muito importante que leia e compreenda a informação sobre esta reação grave.**

Para além dos efeitos indesejáveis listados abaixo para Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos, podem desenvolver-se outras situações durante a terapêutica combinada para o VIH.

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

Reações de hipersensibilidade

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos contém abacavir e dolutegravir. As duas substâncias ativas podem causar uma reação alérgica grave conhecida como uma reação de hipersensibilidade.

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

Quem pode sofrer estas reações?

Qualquer pessoa que esteja a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos pode desenvolver uma reação de hipersensibilidade, que pode pôr em risco a vida se continuar a tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

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

Quais são os sintomas?

Os sintomas mais frequentes são:

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

Outros sintomas frequentes são:

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

Outros sintomas incluem:

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

Quando é que estas reações acontecem?

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

Contacte o seu médico imediatamente:

1 se tiver uma erupção da pele, OU

2 se tiver sintomas de pelo menos 2 dos seguintes grupos:

- **febre**
- **dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse**
- **náuseas ou vómitos, diarreia ou dor abdominal**
- **cansaço intenso ou dores, ou sensação geral de mal-estar.**

O seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos.

Se parou de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

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

Se parou de tomar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos por qualquer razão – especialmente porque pensa que está a ter efeitos indesejáveis, ou porque tem outras doenças:

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

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

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

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

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

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes

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

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

Efeitos indesejáveis frequentes

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

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

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

- um aumento nos níveis das enzimas do fígado

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

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

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

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

- uma diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação (*trombocitopenia*)
- uma contagem de glóbulos vermelhos baixa (*anemia*) ou uma contagem de glóbulos brancos baixa (*neutropenia*)
- um aumento no açúcar (glucose) no sangue
- um aumento nos triglicéridos (tipo de gordura) no sangue

Efeitos indesejáveis raros

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

- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- destruição do tecido muscular

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

- aumento numa enzima chamada *amilase*

Efeitos indesejáveis muito raros

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

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

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

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

Se você tiver quaisquer efeitos colaterais

→**Fale com o seu médico.** Isso inclui possíveis efeitos colaterais não listados neste folheto.

Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica de combinação para o VIH

A terapêutica combinada como Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos pode causar o desenvolvimento de outras condições durante o tratamento do VIH.

Sintomas de infeção e inflamação

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

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

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte, pode também atacar tecido corporal saudável (*doenças autoimunes*) . Os sintomas das doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após ter começado a tomar o medicamento para tratar a sua infeção por VIH. Os sintomas podem incluir:

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

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

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

Dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

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

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se também estiverem a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se os seus sistemas imunitários estiverem muito fracos
- se tiverem excesso de peso.

Os sinais de osteonecrose incluem:

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

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Tal inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, notificar imediatamente através da seguinte endereço de e-mail:

farmacovigilance@aurobindo.com. Ao comunicar os efeitos secundários, pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos

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

- Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem original.
- Manter Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos na embalagem original.
- Não utilizar Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos se o lacre do frasco abertura estiver danificado ou em falta.
- Manter o frasco bem fechado. Proteger da humidade.
- O frasco contém uma embalagem dessecante para ajudar a manter o seu medicamento seco (proteger da humidade). Manter a embalagem de dessecante na garrafa. Não remover a embalagem de dessecante.

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

6. Outras informações

O que Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos contém

- As substâncias ativas são Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina. Cada comprimido revestido por película contém sulfato de Abacavir USP equivalente a abacavir 600 mg, Dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 50 mg e Lamivudina USP 300 mg.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são Celulose microcristalina, manitol, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio.
- Os outros componentes do revestimento do comprimido são Macrogol/ polietilenoglicol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

Qual o aspeto de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos e conteúdos da embalagem

Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos são comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, ovais, biconvexos e gravados com "N" num lado e "17" no outro lado.

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos contendo 30 & 90 comprimidos.