EN

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

**Ablado DT**

**Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension 60mg/5mg/30mg**

FR

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

**Ablado DT**

**Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable 60mg/5mg/30 mg**

ES

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

**Ablado DT**
**Comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina de 60mg/5mg/30mg**

PT

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

**Ablado DT**

**Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina 60mg/5mg/30mg Comprimidos para Suspensão Oral**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Item Code/ Code de l'article/ Código del ítem/ Código do item: | **P1535342** | Effective Date/ Date effective/ Data efectiva/ Data efetiva: | **June 2025** |


| 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 (PL) in English** | 13 |
| 3 | **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) in French** | 16 |
| 4 | **Notice D'information Patient in French** | 28 |
| 5 | **Resumen de Características del Producto (RCP) in Spanish** | 31 |
| 6 | **Prospecto: información para el paciente in Spanish** | 43 |
| 7 | **Resumo das Características do Medicamento (RCM) in Portuguese** | 46 |
| 8 | **Folheto Informativo in Portuguese** | 58 |


*Version 05, 14.07.2025*

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ablado DT (Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension 60mg/5mg/30mg)

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet for oral suspension contains: Abacavir sulfate USP equivalent to 60 mg of abacavir, Dolutegravir sodium equivalent to 5 mg of dolutegravir and 30 mg of Lamivudine USP.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet for oral suspension.

Pink colored, oval shaped, strawberry cream flavored, biconvex, film coated tablet, debossed with 'ADL' on one side and plain on other side, the tablets are free from physical defects and delamination.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are indicated for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients aged at least 3 months and weighing at least 6 kg to less than 25 kg.

**Limitations of Use:** Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension alone are not recommended in patients with resistance associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor (INSTI) resistance because the dose of dolutegravir in abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension is insufficient in these subpopulations. See full prescribing information for dolutegravir.

### 4.2 Posology and method of administration

**Posology**

Abacavir, dolutegravir and lamivudine as a fixed combination is available in two dosage forms. **Do not interchange abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets and abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension on a milligram-per-milligram basis due to differing pharmacokinetic profiles for the dolutegravir component** *[see Warnings and Precautions (4.4)***.**

Because abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are fixed-dose tablets and the dosage of individual components cannot be adjusted, it may lead to a suboptimal dosing for patients weighing ≥ 25 kg. Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are not recommended in patients weighing 25 kg or more.

**Recommended Dosage in Adults**

Do not use abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension in adults because it may lead to suboptimal dosing.

**Recommended Dosage and Administration Instructions for Pediatric Patients Weighing at Least 6 kg**

The dosage recommended for pediatric patients varies by weight as shown in Table 1 below.

**Table 1. Recommended Dosage of Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension in Pediatric Patients**

| Body Weight | Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension[a] Number of Tablets | Total Daily Dose |
|---|---|---|
| **6 kg to < 10 kg** | 3 tablets once daily | 180 mg abacavir, 15 mg dolutegravir, and 90 mg lamivudine once daily |
| **10 kg to < 14 kg** | 4 tablets once daily | 240 mg abacavir, 20 mg dolutegravir, and 120 mg lamivudine once daily |
| **14 kg to < 20 kg** | 5 tablets once daily | 300 mg abacavir, 25 mg dolutegravir, and 150 mg lamivudine once daily |
| **20 kg to < 25 kg** | 6 tablets once daily | 360 mg abacavir, 30 mg dolutegravir, and 180 mg lamivudine once daily |
| **≥ 25 kg** | Not recommended | |

[a] Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are a fixed-dose combination product containing 60 mg of abacavir, 5 mg of dolutegravir, and 30 mg of lamivudine.

Administer **abacavir, dolutegravir and lamivudine** tablets for oral suspension with or without food. Instruct patients (or instruct caregivers) to fully **disperse the tablets for oral suspension in 20 mL of drinking water** (if using 4, 5, or 6 tablets for oral suspension) **or 15 mL** (if using 3 tablets for oral suspension) in a small cup; swirl the suspension so that no lumps remain. After full dispersion, administer the oral suspension within 30 minutes of mixing. Do not swallow the tablets for oral suspension whole, and do not chew, cut, or crush the tablets for oral suspension.

For children unable to use a small cup, an appropriate-sized oral syringe may be used to administer the oral suspension.

**Dosage Recommendation with Certain Concomitant Medications**

The dolutegravir dose in abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension (5 mg) is insufficient when coadministered with medications listed in Table 2 that may decrease dolutegravir concentrations; the following dolutegravir dosage regimen is recommended.

| **Table 2. Dosing Recommendations for Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension with Coadministered Medications** | |
|---|---|
| **Coadministered Drug** | **Dosing Recommendation** |

| | |
|---|---|
| Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, or rifampin | In pediatric patients **weighing 6 kg to < 25 kg,** an additional weight-based dose of dolutegravir should be given separated by 12 hours from abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.<br>• 6 to < 10 kg: administer an additional 15-mg dose of dolutegravir (3 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 1½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 10 to < 14 kg: administer an additional 20-mg dose of dolutegravir (4 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 14 to < 20 kg: administer an additional 25-mg dose of dolutegravir (5 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 20 to < 25 kg: administer an additional 30-mg dose of dolutegravir (6 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 3 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. |

**Not Recommended Due to Lack of Dosage Adjustment**

Because abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are fixed-dose tablets and cannot be dose adjusted, abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are not recommended in:

- patients with creatinine clearance < 30 mL/min and pediatric patients with a similar degree of renal impairment based on age-appropriate renal function assessment. There are no data available on the use of lamivudine, a component of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, in pediatric patients with renal impairment.
- patients with mild hepatic impairment. Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment *[see Contraindications (4.3)]*.

**Method of administration**

For oral use

**4.3 Contraindications**

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are contraindicated in patients:

- who have the HLA-B*5701 allele *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- with prior hypersensitivity reaction to abacavir, dolutegravir *[see Warnings and Precautions (4.4)]*, or lamivudine.
- receiving dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir *[see Drug Interactions (4.5)]*.
- with moderate or severe hepatic impairment.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

**4.4 Special warnings and precautions for use**

**Hypersensitivity Reactions**

Hypersensitivity reactions have been reported with the use of abacavir or dolutegravir, components of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.

***Abacavir:*** Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have occurred with abacavir-containing regimens.

Abacavir hypersensitivity reactions have included multi-organ failure and anaphylaxis and typically occurred within the first 6 weeks of treatment with abacavir (median time to onset was 9 days); although abacavir hypersensitivity reactions have occurred any time during treatment *[see Undesirable effects (4.8)]*. Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at a higher risk of abacavir hypersensitivity reactions; although, patients who do not carry the HLA-B*5701 allele have developed hypersensitivity reactions. Hypersensitivity to abacavir was reported in approximately 206 (8%) of 2,670 patients in 9 clinical trials with abacavir-containing products where HLA-B*5701 screening was not performed. The incidence of suspected abacavir hypersensitivity reactions in clinical trials was 1% when subjects carrying the HLA-B*5701 allele were excluded. In any patient treated with abacavir, the clinical diagnosis of hypersensitivity reaction must remain the basis of clinical decision making.

Due to the potential for severe, serious, and possibly fatal hypersensitivity reactions with abacavir:

- All patients should be screened for the HLA-B*5701 allele prior to initiating therapy with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or reinitiation of therapy with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, unless patients have a previously documented HLA-B*5701 allele assessment.
- Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are contraindicated in patients with a prior hypersensitivity reaction to abacavir and in HLA-B*5701-positive patients.
- Before starting abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, review medical history for prior exposure to any abacavir-containing product. NEVER restart abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or any other abacavir-containing product following a hypersensitivity reaction to abacavir, regardless of HLA-B*5701 status.
- To reduce the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, regardless of HLA-B*5701 status, discontinue abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension immediately if a hypersensitivity reaction is suspected, even when other diagnoses are possible (e.g., acute onset respiratory diseases such as pneumonia, bronchitis, pharyngitis, or influenza; gastroenteritis; or reactions to other medications). Clinical status, including liver chemistries, should be monitored and appropriate therapy initiated.
- If a hypersensitivity reaction cannot be ruled out, do not restart abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or any other abacavir-containing products because more severe symptoms, which may include life-threatening hypotension and death, can occur within hours.
- Clinically, it is not possible to determine whether a hypersensitivity reaction with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension would be caused by abacavir or dolutegravir. Therefore, never restart abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or any other abacavir- or dolutegravir-containing product in patients who have stopped therapy with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension due to a hypersensitivity reaction.
- If a hypersensitivity reaction is ruled out, patients may restart abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Rarely, patients who have stopped abacavir for reasons other than symptoms of hypersensitivity have also experienced life-threatening reactions within hours of reinitiating abacavir therapy. Therefore, reintroduction of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, or any other abacavir-containing product, is recommended only if medical care can be readily accessed.

**Dolutegravir:** Hypersensitivity reactions have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in < 1% of subjects receiving dolutegravir in Phase 3 clinical trials. Discontinue abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver aminotransferases, should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction.

Clinically, it is not possible to determine whether a hypersensitivity reaction with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension would be caused by abacavir or dolutegravir. Therefore, never restart abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or any other abacavir- or dolutegravir-

containing product in patients who have stopped therapy with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension due to a hypersensitivity reaction.

**Patients Co-infected with HIV-1 and HBV: Emergence of Lamivudine-Resistant HBV and the Risk of Posttreatment Exacerbations of HBV**

All patients with HIV-1 should be tested for the presence of HBV prior to or when initiating abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.

**Emergence of Lamivudine-Resistant HBV:** Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic HBV in subjects dually infected with HIV-1 and HBV. Emergence of HBV variants associated with resistance to lamivudine has been reported in HIV-1–infected subjects who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with HBV. If a decision is made to administer abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension to patients co-infected with HIV-1 and HBV, additional treatment should be considered for appropriate treatment of chronic HBV; otherwise, consider an alternative regimen.

**Severe Acute Exacerbations of HBV in Patients Co-infected with HIV-1 and HBV:** Severe acute exacerbations of HBV have been reported in patients who are co-infected with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing lamivudine, and may occur with discontinuation of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Patients who are co-infected with HIV-1 and HBV who discontinue abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. If appropriate, initiation of anti-HBV therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis, since posttreatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure.

**Hepatotoxicity**

Hepatic adverse events have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen *[see Undesirable effects (4.8)].* Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension *[see Undesirable effects (4.8)]*. In some cases, the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Cases of hepatic toxicity, including elevated serum liver biochemistries, hepatitis, and acute liver failure, have also been reported in patients, including pediatric patients receiving a dolutegravir-containing regimen who had no pre-existing hepatic disease or other identifiable risk factors. Drug-induced liver injury leading to liver transplant has been reported with abacavir, dolutegravir and lamivudine. Monitoring for hepatotoxicity is recommended.

**Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis**

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues, including abacavir and lamivudine (components of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension). A majority of these cases have been in women. Female sex and obesity may be risk factors for the development of lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis in patients treated with antiretroviral nucleoside analogues. Treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity, which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations.

**Embryo-Fetal Toxicity**

An ongoing observational study showed an association between dolutegravir and an increased risk of neural tube defects when dolutegravir was administered at the time of conception and in early pregnancy.

**Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions**

The concomitant use of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to *[see Contraindications (4.3), Drug Interactions (4.5)]***:**

- Loss of therapeutic effect of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and possible development of resistance.
- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs.

See Table 6 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during therapy with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, review concomitant medications during therapy with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

**Immune Reconstitution Syndrome**

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovec*i pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, Guillain-Barré syndrome, autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

**Different Formulations Are Not Interchangeable**

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets and abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are not bioequivalent and are not interchangeable on a milligram-per-milligram basis. If a pediatric patient switches from the tablets for oral suspension to the tablets, the dosage must be adjusted. Incorrect dosing of a given formulation may result in underdosing and loss of therapeutic effect and possible development of resistance or possible clinically significant adverse reactions from greater exposure to the individual components.

**Myocardial Infarction**

Several prospective, observational, epidemiological studies have reported an association with the use of abacavir and the risk of myocardial infarction (MI). Meta-analyses of randomized, controlled clinical trials have observed no excess risk of MI in abacavir-treated subjects as compared with control subjects. To date, there is no established biological mechanism to explain a potential increase in risk. In totality, the available data from the observational studies and from controlled clinical trials show inconsistency; therefore, evidence for a causal relationship between abacavir and the risk of MI is inconclusive.

As a precaution, the underlying risk of coronary heart disease should be considered when prescribing antiretroviral therapies, including abacavir, and action taken to minimize all modifiable risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking).

**Pediatric Use**

The clinical data supporting use of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension in pediatric patients with HIV-1 infection aged at least 3 months and weighing at least 6 kg is derived from the following previously conducted pediatric trials using abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets and abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension or the individual components:

- The safety, pharmacokinetics, and antiviral activity (efficacy) of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension were established through an open-label, multicenter clinical trial (IMPAACT 2019), in which HIV-1–infected, treatment-naive or treatment-experienced, pediatric subjects younger than 12 years and weighing at least 6 kg to less than 40 kg were treated with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets or abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension *[see Undesirable effects (4.8)]*.
- The safety and efficacy of once-daily abacavir and lamivudine were established with a randomized, multicenter trial (ARROW [COL105677]) in HIV-1–infected, treatment-naive subjects aged 3 months to 17 years with a first-line regimen containing abacavir and lamivudine, using either the combination of lamivudine and abacavir or fixed dosed abacavir and lamivudine *[see Undesirable effects (4.8)]*.
- The safety, pharmacokinetics, and antiviral activity (efficacy) of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension were established through an ongoing, open-label, multicenter, dose-finding clinical trial (IMPAACT P1093), in which HIV-1–infected, treatment-naive or treatment-experienced, INSTI-naive, pediatric and adolescent subjects aged 4 weeks to < 18 years and weighing at least 3 kg were treated with dolutegravir plus optimized background

therapy *[see Undesirable effects (4.8)]*.

- Additional pharmacokinetics data were evaluated in 2 pharmacokinetic substudies in ODYSSEY, an ongoing open-label, randomized, non-inferiority trial to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetic parameters of dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) (mainly abacavir and lamivudine) compared with standard of care in HIV-1–infected, pediatric subjects younger than 18 years.

Overall, the safety, and efficacy profile of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension in pediatric patients is comparable to that observed in adults. There are no data available on the use of lamivudine in pediatric patients with renal impairment.

The safety and effectiveness of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension have not been established in pediatric patients aged less than 3 months or weighing less than 6 kg.

**Patients with Impaired Renal Function**

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are not recommended for patients with creatinine clearance < 30 mL/min and pediatric patients with a similar degree of renal impairment based on age appropriate assessment of renal function because abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are a fixed-dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted. If a dose reduction of lamivudine, a component of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, is required for patients with creatinine clearance < 30 mL/min and in pediatric patients with a similar degree of renal impairment based on age-appropriate assessment of renal function, then the individual components should be used.

Patients with a creatinine clearance between 30 and 49 mL/min receiving abacavir, dolutegravir and lamivudine 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, dolutegravir and lamivudine to the individual components in patients with a creatinine clearance between 30 and 49 mL/min who received dose-adjusted lamivudine. Additionally, there are no data available on the use of lamivudine in pediatric patients with renal impairment. In the original lamivudine registrational trials in combination with zidovudine, higher lamivudine exposures were associated with higher rates of hematologic toxicities (neutropenia and anemia), although discontinuations due to neutropenia or anemia each occurred in < 1% of subjects.

Patients with a sustained creatinine clearance between 30 and 49 mL/min or pediatric patients with a similar degree of renal impairment based on age-appropriate assessment of renal function who receive abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be monitored for hematologic toxicities. If new or worsening neutropenia or anemia develop, dose adjustment of lamivudine, per lamivudine prescribing information, is recommended. If lamivudine dose adjustment is indicated, abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be discontinued, and the individual components should be used to construct the treatment regimen.

**Patients with Impaired Hepatic Function**

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are a fixed-dose combination, and the dosage of the individual components cannot be adjusted. If a dose reduction of abacavir, a component of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, is required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Score A), then the individual components should be used.

The safety, efficacy, and pharmacokinetic properties of abacavir have not been established in patients with moderate (Child-Pugh Score B) or severe (Child-Pugh Score C) hepatic impairment; therefore, abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are contraindicated in these patients *[see Contraindications (4.3)]*.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

**Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents**

*In vitro*, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporters (OCT)2 ($IC_{50}$ = 1.93 microM) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE)1 ($IC_{50}$ = 6.34 microM). *In vivo*, dolutegravir inhibits tubular secretion of creatinine by inhibiting OCT2 and potentially MATE1. Dolutegravir may increase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 or MATE1 (dofetilide, dalfampridine, and metformin) *[see Contraindications (4.3)]*.

*In vitro*, dolutegravir inhibited the basolateral renal transporters, organic anion transporter (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2.12 microM) and OAT3 ($IC_{50}$ = 1.97 microM). However, *in vivo*, dolutegravir did not alter the plasma concentrations of tenofovir or para-amino hippurate, substrates of OAT1 and OAT3.

*In vitro*, dolutegravir did not inhibit ($IC_{50}$ > 50 microM) the following: cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT)1A1, UGT2B7, P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, or multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4. Based on these data and the results of drug interaction trials, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

In drug interaction trials, dolutegravir did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of the following drugs: daclatasvir, tenofovir, methadone, midazolam, rilpivirine, and oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol. Using cross-study comparisons to historical pharmacokinetic data for each interacting drug, dolutegravir did not appear to affect the pharmacokinetics of the following drugs: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, and boceprevir.

**Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir**

Dolutegravir is metabolized by UGT1A1 with some contribution from CYP3A. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-gp *in vitro.* Drugs that induce those enzymes and transporters may decrease dolutegravir plasma concentrations and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

Coadministration of dolutegravir and other drugs that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentrations.

Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir, but the effect of etravirine was mitigated by coadministration of lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir (Table 6).

*In vitro***,** dolutegravir was not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirine, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisone, rifabutin, and omeprazole had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

**Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

There were no drug-drug interaction trials conducted with the abacavir, dolutegravir, and lamivudine fixed-dose combination tablets.

Information regarding potential drug interactions with the individual components of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are provided below. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy *[see Contraindications (4.3)]***.**

**Table 6. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions for Dolutegravir: Alterations in Dose May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions**

| Concomitant Drug Class: Drug Name | Effect on Concentration | Clinical Comment |
|---|---|---|
| **HIV-1 Antiviral Agents** | | |
| **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:** Etravirine | ↓ Dolutegravir | Use of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension with etravirine without coadministration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir is not recommended. |

| | | |
|---|---|---|
| **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:** Efavirenz | ↓ Dolutegravir | In pediatric patients **weighing 6 to < 25 kg,** an additional weight-based dose of dolutegravir should be given separated by 12 hours from abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.<br>• 6 to < 10 kg: administer an additional 15-mg dose of dolutegravir (3 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 1½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension<br>• 10 to < 14 kg: administer an additional 20-mg dose of dolutegravir (4 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 14 to < 20 kg: administer an additional 25-mg dose of dolutegravir (5 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 20 to < 25 kg: administer an additional 30-mg dose of dolutegravir (6 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 3 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. |
| **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:** Nevirapine | ↓ Dolutegravir | Avoid coadministration with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension because there are insufficient data to make dosing recommendations. |
| **Protease inhibitor:** Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir | In pediatric patients **weighing 6 to < 25 kg,** an additional weight-based dose of dolutegravir should be given separated by 12 hours from abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.<br>• 6 to < 10 kg: administer an additional 15-mg dose of dolutegravir (3 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 1½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 10 to < 14 kg: administer an additional 20-mg dose of dolutegravir (4 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 14 to < 20 kg: administer an additional 25-mg dose of dolutegravir (5 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 20 to < 25 kg: administer an additional 30-mg dose of dolutegravir (6 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 3 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. |
| **Other Agents** | | |
| **Antiarrhythmic:** Dofetilide | ↑ Dofetilide | Coadministration is contraindicated with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension *[see Contraindications (4.3)]*. |
| **Potassium channel blocker:** Dalfampridine | ↑ Dalfampridine | Elevated levels of dalfampridine increase the risk of seizures. The potential benefits of taking dalfampridine concurrently with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be considered against the risk of seizures in these patients. |
| Carbamazepine | ↓ Dolutegravir | In pediatric patients **weighing 6 to < 25 kg,** an additional weight-based dose of dolutegravir should be given separated by 12 hours from abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.<br>• 6 to < 10 kg: administer an additional 15-mg dose of dolutegravir (3 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 1½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 10 to < 14 kg: administer an additional 20-mg dose of dolutegravir (4 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 14 to < 20 kg: administer an additional 25-mg dose of dolutegravir (5 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 20 to < 25 kg: administer an additional 30-mg dose of dolutegravir (6 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 3 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. |
| Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital St. John's wort (*Hypericum perforatum*) | ↓ Dolutegravir | Avoid coadministration with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension because there are insufficient data to make dosing recommendations. |
| **Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg or Al):** Cation-containing antacids[a] or laxatives Sucralfate Buffered medications | ↓ Dolutegravir | Administer abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations. |
| **Oral calcium and iron supplements, including multivitamins containing calcium or iron** | ↓ Dolutegravir | When taken with food, abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and supplements or multivitamins containing calcium or iron can be taken at the same time. Under fasting conditions, abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be taken 2 hours before or 6 hours after taking supplements containing calcium or iron. |
| Metformin | ↑ Metformin | Refer to the prescribing information for metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and metformin. |

| | | |
|---|---|---|
| Rifampin | ↓ Dolutegravir | In pediatric patients **weighing 6 to < 25 kg,** an additional weight-based dose of dolutegravir should be given separated by 12 hours from abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.<br>• 6 to < 10 kg: administer an additional 15-mg dose of dolutegravir (3 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 1½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 10 to < 14 kg: administer an additional 20-mg dose of dolutegravir (4 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 14 to < 20 kg: administer an additional 25-mg dose of dolutegravir (5 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 2½ dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension,<br>• 20 to < 25 kg: administer an additional 30-mg dose of dolutegravir (6 dolutegravir 5-mg tablets for oral suspension or 3 dolutegravir 10-mg tablets for oral suspension), 12 hours after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. |

***Methadone:*** *Abacavir:* In a trial of 11 HIV-1–infected subjects receiving methadone-maintenance therapy with 600 mg of abacavir twice daily (twice the currently recommended dose), oral methadone clearance increased. This alteration will not result in a methadone dose modification in the majority of patients; however, an increased methadone dose may be required in a small number of patients.

**Sorbitol:** *Lamivudine:* Coadministration of single doses of lamivudine and sorbitol resulted in a sorbitol dose-dependent reduction in lamivudine exposures. When possible, avoid use of sorbitol-containing medicines with lamivudine-containing medicines.

**Riociguat:** *Abacavir:* Coadministration with abacavir, dolutegravir and lamivudine resulted in increased riociguat exposure, which may increase the risk of riociguat adverse reactions. The riociguat dose may need to be reduced.

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

**Pregnancy**

Data from an ongoing birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, is administered at the time of conception. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk.

There are insufficient human data on the use of abacavir, dolutegravir and lamivudine during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and approximately 50 times (rats) the exposure in humans at the recommended human dose (RHD). Oral administration of abacavir to pregnant rats during organogenesis resulted in fetal malformations and other embryonic and fetal toxicities at exposures 35 times the human exposure (AUC) at the RHD. No adverse developmental effects were observed following oral administration of abacavir to pregnant rabbits during organogenesis at exposures approximately 9 times the human exposure (AUC) at the RHD. Oral administration of lamivudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryolethality at a human exposure (AUC) similar to the RHD; however, no adverse development effects were observed with oral administration of lamivudine to pregnant rats during organogenesis at plasma concentrations ($C_{max}$) 35 times the RHD.

Dolutegravir: In a birth outcome surveillance study in Botswana, there were 7 cases of neural tube defects reported out of 3,591 deliveries (0.19%) to women who were exposed to dolutegravir-containing regimens at the time of conception. In comparison, the neural tube defect prevalence rates were 0.11% (21/19,361 deliveries) in the non-dolutegravir arm and 0.07% (87/119,630 deliveries) in the HIV-uninfected arm. Seven cases reported with dolutegravir included 3 cases of myelomeningocele, 2 cases of encephalocele, and one case each of anencephaly and iniencephaly. In the same study, no increased risk of neural tube defects was identified in women who started dolutegravir during pregnancy. Two infants out of 4,448 (0.04%) deliveries to women who started dolutegravir during pregnancy had a neural tube defect, compared with 5 infants out of 6,748 (0.07%) deliveries to women who started non-dolutegravir-containing regimens during pregnancy. The reported risks of neural tube defects by treatment groups were based on interim analyses from the ongoing surveillance study in Botswana. It is unknown if baseline characteristics were balanced between the study treatment groups. The observed trends of association could change as data accumulate.

Data analyzed to date from other sources including the APR, clinical trials, and postmarketing data are insufficient to definitively address the risk of neural tube defects with dolutegravir.

Data from the birth outcome surveillance study described above and postmarketing sources with more than 1,000 pregnancy outcomes from second and third trimester exposure in pregnant women indicate no evidence of increased risk of adverse birth outcomes.

Based on prospective reports to the APR of over 1,000 exposures to dolutegravir during pregnancy resulting in live births (including 634 exposed in the first trimester), the prevalence of defects in live births was 3.3% (95% CI: 2.1% to 5.0%) following first-trimester exposure to dolutegravir-containing regimens and 5.1% (95% CI: 3.2% to 7.7%) following second-/third-trimester exposure to dolutegravir-containing regimens. In the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), the background birth defect rate was 2.7%.

Dolutegravir has been shown to cross the placenta. In a clinical trial in Uganda and South Africa in women during the last trimester of pregnancy receiving dolutegravir 50 mg once daily, the ratio of median dolutegravir concentration in fetal umbilical cord to that in maternal peripheral plasma was 1.21 (range 0.51-2.11) (n = 15).

Abacavir: Based on prospective reports to the APR of over 2,700 exposures to abacavir during pregnancy resulting in live births (including 1,391 exposed in the first trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for abacavir compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of defects in live births was 3.2% (95% CI: 2.3% to 4.2%) following first trimester exposure to abacavir-containing regimens and 3.0% (95% CI: 2.1% to 4.0%) following second/third trimester exposure to abacavir-containing regimens.

Abacavir has been shown to cross the placenta and concentrations in neonatal plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery.

Lamivudine: Based on prospective reports to the APR of over 12,900 exposures to lamivudine during pregnancy resulting in live births (including 5,472 exposed in the first trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for lamivudine compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 3.1% (95% CI: 2.7% to 3.6%) following first trimester exposure to lamivudine-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.5%, 3.3%) following second/third trimester exposure to lamivudine-containing regimens.

Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical trials conducted in South Africa. The trials assessed pharmacokinetics in 16 women at 36 weeks' gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks' gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks' gestation using lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. These trials were not designed or powered to provide efficacy information. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples. In a subset of subjects, amniotic fluid specimens were collected following natural rupture of membranes and confirmed that lamivudine crosses the placenta in humans. Based on limited data at delivery, median (range) amniotic fluid concentrations of lamivudine were 3.9-fold (1.2- to 12.8-fold) greater compared with paired maternal serum concentration (n = 8).

**Lactation**

Abacavir, dolutegravir and lamivudine are present in human milk. There is no information on the effects of abacavir, dolutegravir and lamivudine on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production.

**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.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with dolutegravir.

**4.8 Undesirable effects**

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- Exacerbations of hepatitis B *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- Immune reconstitution syndrome *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- Myocardial infarction *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

**Clinical Trials in Adults:** *Serious and Fatal Abacavir-Associated Hypersensitivity Reactions:* In clinical trials, serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have occurred with abacavir, a component of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension *[see Warnings and Precautions (4.4)]*. These reactions have been characterized by 2 or more of the following signs or symptoms: (1) fever; (2) rash; (3) gastrointestinal symptoms (including nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain); (4) constitutional symptoms (including generalized malaise, fatigue, or achiness); (5) respiratory symptoms (including dyspnea, cough, or pharyngitis). Almost all abacavir hypersensitivity reactions include fever and/or rash as part of the syndrome.

Other signs and symptoms have included lethargy, headache, myalgia, edema, arthralgia, and paresthesia. Anaphylaxis, liver failure, renal failure, hypotension, adult respiratory distress syndrome, respiratory failure, myolysis, and death have occurred in association with these hypersensitivity reactions. Physical findings have included lymphadenopathy, mucous membrane lesions (conjunctivitis and mouth ulcerations), and maculopapular or urticarial rash (although some patients had other types of rashes and others did not have a rash). There were reports of erythema multiforme. Laboratory abnormalities included elevated liver chemistries, elevated creatine phosphokinase, elevated creatinine, and lymphopenia and abnormal chest x-ray findings (predominantly infiltrates, which were localized).

*Serious Dolutegravir Hypersensitivity Reactions:* In clinical trials, hypersensitivity reactions have occurred with dolutegravir, a component of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension *[see Warnings and Precautions (4.4)]***.** These hypersensitivity reactions have been characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury.

*Additional Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADRs) with Use of Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine:* The safety assessment of abacavir, dolutegravir and lamivudine is primarily based on the analyses of data from a randomized, international, multicenter, double-blind, active-controlled trial, SINGLE (ING114467) and supported by data in treatment-experienced, INSTI-naive subjects from SAILING (ING111762) and by data from other treatment-naive trials. See full prescribing information for dolutegravir.

Treatment-Naive Subjects: In SINGLE, 833 adult subjects were randomized and received at least one dose of either dolutegravir 50 mg with fixed-dose abacavir and lamivudine once daily (n = 414) or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir once daily (n = 419) (study treatment was blinded through Week 96 and open-label from Week 96 through Week 144). Through 144 weeks, the rate of adverse events leading to discontinuation was 4% in subjects receiving dolutegravir + fixed-dose abacavir and lamivudine and 14% in subjects receiving efavirenz/emtricitabine/tenofovir once daily.

Treatment-emergent ADRs of moderate to severe intensity observed in at least 2% of subjects in either treatment arm of SINGLE are provided in Table 3.

**Table 3. Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions of at Least Moderate Intensity (Grades 2 to 4) and at Least 2% Frequency in Treatment-Naive Subjects in SINGLE (Week 144 Analysis)**

| Adverse Reaction | dolutegravir + abacavir and lamivudine Once Daily (n = 414) | efavirenz/emtricitabine/tenofovir Once Daily (n = 419) |
|---|---|---|
| **Psychiatric** | | |
| Insomnia | **3%** | **3%** |
| Depression | **1%** | **2%** |
| Abnormal dreams | **< 1%** | **2%** |
| **Nervous System** | | |
| Dizziness | **< 1%** | **5%** |
| Headache | **2%** | **2%** |
| **Gastrointestinal** | | |
| Nausea | **< 1%** | **3%** |
| Diarrhea | **< 1%** | **2%** |
| **General Disorders** | | |
| Fatigue | **2%** | **2%** |
| **Skin and Subcutaneous Tissue Rash[a]** | **< 1%** | **6%** |
| **Ear and Labyrinth** | | |
| Vertigo | **0** | **2%** |

[a] Includes pooled terms: rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, and drug eruption.

Treatment-Experienced Subjects: SAILING is an international, double-blind trial in INSTI-naive, antiretroviral treatment-experienced adult subjects. Subjects were randomized and received either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator-selected background regimen consisting of up to 2 agents, including at least one fully active agent. At 48 weeks, the rate of adverse events leading to discontinuation was consistent with that seen in the overall treatment-naive patient population.

The ADRs observed in the subset of subjects who received dolutegravir + abacavir and lamivudine were generally consistent with those seen in the overall treatment-naive patient population.

*Less Common Adverse Reactions Observed in Clinical Trials:* The following adverse reactions occurred in < 2% of treatment-naive or treatment-experienced subjects in any one trial. These events have been included because of their seriousness and/or assessment of potential causal relationship.

Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain, abdominal distention, abdominal discomfort, dyspepsia, flatulence, gastroesophageal reflux disease, upper abdominal pain, vomiting.

General Disorders: Fever, lethargy.

Hepatobiliary Disorders: Hepatitis.

Metabolism and Nutrition Disorders: Anorexia, hypertriglyceridemia.

Musculoskeletal Disorders: Arthralgia, myositis.

Nervous System Disorders: Somnolence.

Psychiatric Disorders: Suicidal ideation, attempt, behavior, or completion. These events were observed primarily in subjects with a pre-existing history of depression or other psychiatric illness. Nightmare and sleep disorder.

Renal and Urinary Disorders: Renal impairment.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus.

*Laboratory Abnormalities:* Treatment-Naive Subjects: Selected laboratory abnormalities (Grades 2 to 4) with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity in at least 2% of subjects in SINGLE are presented in Table 4. The mean change from baseline observed for selected lipid values is presented in Table 5.

**Table 4. Selected Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naive Subjects in SINGLE (Week 144 Analysis)**

| Laboratory Abnormality | dolutegravir + abacavir and lamivudine Once Daily (n = 414) | efavirenz/emtricitabine/tenofovir Once Daily (n = 419) |
|---|---|---|
| ALT | | |
| Grade 2 (> 2.5-5.0 x ULN) | 3% | 5% |
| Grade 3 to 4 (> 5.0 x ULN) | 1% | < 1% |
| AST | | |
| Grade 2 (> 2.5-5.0 x ULN) | 3% | 4% |
| Grade 3 to 4 (> 5.0 x ULN) | 1% | 3% |
| Creatine kinase | | |
| Grade 2 (6.0-9.9 x ULN) | 5% | 3% |
| Grade 3 to 4 (≥ 10.0 x ULN) | 7% | 8% |
| Hyperglycemia | | |
| Grade 2 (126-250 mg/dL) | 9% | 6% |
| Grade 3 (> 250 mg/dL) | 2% | < 1% |
| Lipase | | |
| Grade 2 (> 1.5-3.0 x ULN) | 11% | 11% |
| Grade 3 to 4 (> 3.0 ULN) | 5% | 4% |
| Total neutrophils | | |
| Grade 2 (0.75-0.99 x $10^9$) | 4% | 5% |
| Grade 3 to 4 (< 0.75 x $10^9$) | 3% | 3% |

ALT = Alanine aminotransferase, AST = Aspartate aminotransferase, ULN = Upper limit of normal.

**Table 5. Mean Change from Baseline in Fasted Lipid Values in Treatment-Naive Subjects in SINGLE (Week 144 Analysis[a])**

| Lipid | dolutegravir + abacavir and lamivudine Once Daily (n = 414) | efavirenz/emtricitabine/tenofovir Once Daily (n = 419) |
|---|---|---|
| Cholesterol (mg/dL) | 24.0 | 26.7 |
| HDL cholesterol (mg/dL) | 5.4 | 7.2 |
| LDL cholesterol (mg/dL) | 16.0 | 14.6 |
| Triglycerides (mg/dL) | 13.6 | 31.9 |

HDL = High-density lipoprotein, LDL = Low-density lipoprotein.

[a] Subjects on lipid-lowering agents at baseline were excluded from these analyses (dolutegravir + abacavir and lamivudine: n = 30 and efavirenz/emtricitabine/tenofovir: n = 27). Seventy-two subjects initiated a lipid-lowering agent post-baseline; their last fasted on-treatment values (prior to starting the agent) were used regardless of whether they discontinued the agent (dolutegravir + abacavir and lamivudine: n = 36 and efavirenz/emtricitabine/tenofovir: n = 36).

Treatment-Experienced Subjects: Laboratory abnormalities observed in SAILING were generally similar compared with observations seen in the treatment-naive trials.

*Hepatitis C Virus Co-infection:* In SINGLE, the pivotal Phase 3 trial, subjects with hepatitis C virus co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal; subjects with hepatitis B co-infection were excluded. Overall, the safety profile in subjects with hepatitis C virus co-infection was similar to that observed in subjects without hepatitis C co-infection, although the rates of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis C virus co-infection for both treatment groups. Grades 2 to 4 ALT abnormalities in hepatitis C co-infected compared with HIV mono-infected subjects receiving abacavir, dolutegravir and lamivudine were observed in 15% and 2% (vs. 24% and 4% of subjects treated with efavirenz/emtricitabine/tenofovir) (Week 96 analysis), respectively *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.

Changes in Serum Creatinine: Dolutegravir has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular function. Increases in serum creatinine occurred within the first 4 weeks of treatment and remained stable through 144 weeks. In SINGLE, a mean change from baseline of 0.14 mg per dL (range: -0.25 mg per dL to 0.81 mg per dL) was observed after 144 weeks of treatment. Creatinine increases were similar in treatment-experienced subjects.

*Abacavir and Lamivudine:* Laboratory abnormalities observed in clinical trials of abacavir (in combination with other antiretroviral treatment) were anemia, neutropenia, liver function test abnormalities, and elevations of creatine phosphokinase (CPK), blood glucose, and triglycerides. Additional laboratory abnormalities observed in clinical trials of lamivudine (in combination with other antiretroviral treatment) were thrombocytopenia and elevated levels of bilirubin, amylase, and lipase.

**Clinical Trials Experience in Pediatric Subjects:** *Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine:* The safety of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension in pediatric subjects with HIV-1 infection weighing at least 6 kg was evaluated in the IMPAACT 2019 trial. This was a multicenter, open-label, non-comparative trial of pediatric subjects with HIV-1 infection, younger than 12 years of age. Fifty-seven subjects weighing at least 6 kg to less than 40 kg were enrolled in this trial. Overall, the safety data in this pediatric study was similar to that seen in adults.

The safety analysis through Week 48 included 57 subjects weighing at least 6 kg at enrollment who received the recommended dose (determined by weight) and formulation. This analysis showed that 26% of subjects experienced clinical adverse reactions. The most common adverse reactions were classified as laboratory abnormalities and included decreased glomerular filtration rate (n = 13, 23%), increased blood creatinine (n = 10, 18%), and increased ALT (n = 3, 5%). All other adverse reactions occurred at a rate of < 2% of participants. Two subjects reported Grade 3 or 4 adverse reactions. One subject, an 8-year-old female who weighed 22 kg at baseline, experienced Grade 3 increased blood creatinine and Grade 3 decreased glomerular filtration rate. By Week 48, the glomerular filtration rate was improving, and the events did not lead to drug discontinuation. Another subject, a 7-year-old male who weighed 20 kg at baseline, experienced drug-induced liver injury with Grade 4 increased ALT and AST following 36 weeks of treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Clinical signs or symptoms of hepatitis were not reported, and ALT and AST values normalized after abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension were discontinued.

*Abacavir and Lamivudine:* The safety of once-daily compared with twice-daily dosing of abacavir and lamivudine, administered as either single products or as fixed dose abacavir and lamivudine, was assessed in the ARROW trial (n = 336). Primary safety assessment in the ARROW (COL105677) trial was based on Grade 3 and Grade 4 adverse events. One event of Grade 4 hepatitis in the once-daily cohort was considered as uncertain causality by the investigator and all other Grade

3 or 4 adverse events were considered not related by the investigator. No additional safety issues were identified in pediatric subjects compared with historical data in adults.

*Dolutegravir:* The safety of dolutegravir in pediatric subjects with HIV-1 infection weighing at least 6 kg was evaluated in the IMPAACT P1093 trial. Overall, the safety data in this pediatric study was similar to that seen in adults.

IMPAACT P1093 is an ongoing multicenter, open-label, non-comparative trial of pediatric subjects with HIV-1 infection, aged < 18 years. One hundred and forty-two subjects weighing at least 6 kg were enrolled in this trial.

The safety analysis through Week 24 included 60 subjects weighing at least 6 kg at enrollment who received the recommended dose (determined by weight and age) and formulation. This analysis showed that 13% of subjects experienced adverse reactions. Grade 1 to 2 adverse reactions reported by more than one subject was immune reconstitution inflammatory syndrome (n = 2). There were no Grade 3 or 4 adverse reactions reported. No adverse reactions led to discontinuation.

The Grade 3 or 4 laboratory abnormalities reported in more than one subject weighing at least 6 kg at enrollment were decreased neutrophil count (n = 5), decreased blood bicarbonate (n = 3), increased lipase (n = 2), and increased blood potassium (n = 2). These laboratory events were not considered to be drug related. Changes in median serum creatinine were similar to those observed in adults.

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postmarketing use with one or more of the components of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

***Blood and Lymphatic Systems:*** Aplastic anemia, anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy), lymphadenopathy, splenomegaly.

***Digestive:*** Stomatitis.

***Gastrointestinal:*** Pancreatitis.

***General:*** Weakness.

**Hepatobiliary Disorders:** Acute liver failure, liver transplant *[see Warnings and Precautions (4.4)]***.**

***Hypersensitivity:*** Sensitization reactions (including anaphylaxis), urticaria *[see Warnings and Precautions (4.4).*

**Investigations:** Weight increased.

***Metabolism and Nutrition Disorders:*** Hyperlactemia.

***Musculoskeletal:*** CPK elevation, muscle weakness, myalgia, rhabdomyolysis.

**Nervous:** Paresthesia, peripheral neuropathy, seizures.

**Psychiatric:** Anxiety.

***Respiratory:*** Abnormal breath sounds/wheezing.

***Skin:*** Alopecia, erythema multiforme. Suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported in patients receiving abacavir primarily in combination with medications known to be associated with SJS and TEN, respectively. Because of the overlap of clinical signs and symptoms between hypersensitivity to abacavir and SJS and TEN, and the possibility of multiple drug sensitivities in some patients, abacavir should be discontinued and not restarted in such cases.

### 4.9 Overdose

There is no known specific treatment for overdose with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. If overdose occurs, the patient should be monitored, and standard supportive treatment applied as required.

***Dolutegravir:*** As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

***Abacavir:*** It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or hemodialysis.

***Lamivudine:*** Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are a fixed-dose combination of the HIV-1 antiretroviral agents abacavir, dolutegravir, and lamivudine

***Mechanism of Action:*** *Dolutegravir:* Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral DNA integration which is essential for the HIV replication cycle. Strand transfer biochemical assays using purified recombinant HIV-1 integrase and pre-processed substrate DNA resulted in $IC_{50}$ values of 2.7 nM and 12.6 nM.

*Abacavir:* Abacavir is a carbocyclic synthetic nucleoside analogue. Abacavir is converted by cellular enzymes to the active metabolite, carbovir triphosphate (CBV-TP), an analogue of deoxyguanosine-5′-triphosphate (dGTP). CBV-TP inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase (RT) both by competing with the natural substrate dGTP and by its incorporation into viral DNA.

*Lamivudine:* Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue. Intracellularly lamivudine is phosphorylated to its active 5′-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of RT via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

*Abacavir:* Following oral administration, abacavir is rapidly absorbed and extensively distributed. After oral administration of a single dose of 600 mg of abacavir in 20 subjects, $C_{max}$ was 4.26 ± 1.19 mcg/mL (mean ± SD) and AUC ∞ was 11.95 ± 2.51 mcg•hour/mL. Binding of abacavir to human plasma proteins is approximately 50% and was independent of concentration.

Total blood and plasma drug-related radioactivity concentrations are identical, demonstrating that abacavir readily distributes into erythrocytes. The primary routes of elimination of abacavir are metabolism by alcohol dehydrogenase to form the 5′-carboxylic acid and glucuronyl transferase to form the 5′-glucuronide. In single-dose trials, the observed elimination half-life ($t_{½}$) was 1.54 ± 0.63 hours. After intravenous administration, total clearance was 0.80 ± 0.24 L/h/kg (mean ± SD).

*Dolutegravir:* Following oral administration of dolutegravir, peak plasma concentrations were observed 2 to 3 hours postdose. With once-daily dosing, pharmacokinetic steady state is achieved within approximately 5 days with average accumulation ratios for AUC, $C_{max}$, and $C_{24\ h}$ ranging from 1.2 to 1.5. Dolutegravir is a P-gp substrate *in vitro***.** The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. Dolutegravir is highly bound (≥ 98.9%) to human plasma proteins based on *in vivo* data and binding is independent of plasma concentration of dolutegravir. The apparent volume of distribution (Vd/F) following 50-mg once-daily administration is estimated at 17.4 L based on a population pharmacokinetic analysis.

Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with some contribution from CYP3A. After a single oral dose of [$^{14}$C] dolutegravir, 53% of the total oral dose is excreted unchanged in the feces. Thirty-one percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by an ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose), and its hydrolytic N-dealkylation product (3.6% of total dose). Renal elimination of unchanged drug was < 1% of the dose. Dolutegravir has a terminal half-life of approximately 14 hours and an apparent clearance (CL/F) of 1.0 L/h based on population pharmacokinetic analyses.

The pharmacokinetic properties of dolutegravir have been evaluated in healthy adult subjects and HIV-1–infected adult subjects. Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1–infected subjects.

**Table 7. Dolutegravir Steady-State Pharmacokinetic Parameter Estimates in HIV-1–Infected Adults**

| Parameter | 50 mg Once Daily Geometric Mean (%CV) |
|---|---|
| $AUC_{(0\text{-}24)}$ (mcg•h/mL) | 53.6 (27) |
| $C_{max}$ (mcg/mL) | 3.67 (20) |
| $C_{min}$ (mcg/mL) | 1.11 (46) |

Cerebrospinal Fluid (CSF): In 11 treatment-naive subjects on dolutegravir 50 mg daily plus abacavir/lamivudine, the median dolutegravir concentration in CSF was 18 ng/mL (range: 4 ng/mL to 23.2 ng/mL) 2 to 6 hours postdose after 2 weeks of treatment. The clinical relevance of this finding has not been established.

*Lamivudine:* Following oral administration, lamivudine is rapidly absorbed and extensively distributed. After multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for 7 days to 60 healthy subjects, steady-state $C_{max}$ ($C_{max,ss}$) was 2.04 ± 0.54 mcg/mL (mean ± SD) and the 24-hour steady-state AUC ($AUC_{24,ss}$) was 8.87 ± 1.83 mcg•hour/mL. Binding to plasma protein is low. Approximately 70% of an intravenous dose of lamivudine is recovered as unchanged drug in the urine. Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In humans, the only known metabolite is the trans-sulfoxide metabolite (approximately 5% of an oral dose after 12 hours). In most single-dose trials with plasma sampling up to 48 or 72 hours after dosing, the observed mean elimination half-life ($t_{½}$) ranged from 13 to 19 hours. In HIV-1–infected subjects, total clearance was 398.5 ± 69.1 mL per min (mean ± SD).

***Effect of Food on Oral Absorption:*** Food is unlikely to have a clinically meaningful effect on systemic exposure of abacavir, lamivudine, and dolutegravir following the administration of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.

*Pediatric Patients:* The pharmacokinetics of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension (abacavir, dolutegravir, and lamivudine) and their individual components have been evaluated in pediatric subjects.

Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine: The pharmacokinetics of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets were evaluated in the IMPAACT 2019 trial. Steady-state plasma exposure at doses by weight band are summarized in Table 8. Overall, exposures of abacavir, dolutegravir and lamivudine at the recommended doses for abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets are within the observed exposure ranges at the recommended doses of individual products in adults and pediatrics. Refer to the prescribing information for EPIVIR, TIVICAY, and ZIAGEN for pharmacokinetic information on lamivudine, dolutegravir, and abacavir, respectively, in pediatric patients.

**Table 8. Summary of Pharmacokinetic Parameters in Pediatric HIV-1–Infected Subjects (IMPAACT 2019 Trial)**

| Drug | Weight Band | Dose[a] of single entities in abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets or abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | n | Pharmacokinetic Parameter Geometric Mean (%CV) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ (mcg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$ (mcg·h/mL) | $C_{24h}$ (ng/mL) |
| Abacavir | 6 to < 10 kg | 180 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 7.30 (20) | 17.7 (34) | 3 (128) |
| | 10 to < 14 kg | 240 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 8.36 (44) | 19.8 (51) | 5 (127) |
| | 14 to < 20 kg | 300 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 6.26 (31) | 15.1 (40) | 3 (108) |
| | 20 to < 25 kg | 360 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 6.65 (28) | 17.4 (19) | 4 (85) |
| | ≥ 25 to < 40 kg | 600 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets | 7 | 9.04 (22) | 25.7 (15) | 11 (229) |
| Dolutegravir | 6 to < 10 kg | 15 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 7.40 (28) | 75.9 (34) | 910 (68) |
| | 10 to < 14 kg | 20 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 8.85 (21) | 91.0 (36) | 1220 (77) |
| | 14 to < 20 kg | 25 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 7.04 (17) | 71.4 (23) | 790 (44) |
| | 20 to < 25 kg | 30 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 7.29 (17) | 84.4 (26) | 1350 (95) |
| | ≥ 25 to < 40 kg | 50 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets | 7 | 6.25 (21) | 71.8 (14) | 980 (28) |
| Lamivudine | 6 to < 10 kg | 90 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 2.29 (40) | 10.7 (46) | 55 (39) |
| | 10 to < 14 kg | 120 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 3.55 (19) | 14.2 (24) | 46 (48) |
| | 14 to < 20 kg | 150 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 2.92 (23) | 13.0 (16) | 58 (37) |
| | 20 to < 25 kg | 180 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension | 7 | 2.99 (32) | 14.5 (17) | 60 (18) |
| | ≥ 25 to < 40 kg | 300 mg once daily abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets | 7 | 4.15 (29) | 21.7 (26) | 84 (35) |

%CV, coefficient of variation expressed as a percentage.

[a] The relative dolutegravir bioavailability of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension is ~1.7-fold that of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets.

*Geriatric Patients:* Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir. The pharmacokinetics of abacavir or lamivudine have not been studied in subjects older than 65 years.

*Male and Female Patients:* There are no significant or clinically relevant gender differences in the pharmacokinetics of the individual components (dolutegravir,

abacavir, or lamivudine) based on the available information that was analyzed for each of the individual components.

*Racial Groups:* There are no significant or clinically relevant racial differences in pharmacokinetics of the individual components (dolutegravir, abacavir, or lamivudine) based on the available information that was analyzed for each of the individual components.

**5.3 Preclinical safety data**

***Carcinogenicity:*** *Dolutegravir:* Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg/kg, and rats were administered doses of up to 50 mg/kg. In mice, no significant increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested, resulting in dolutegravir AUC exposures approximately 26-fold higher than those in humans at the recommended dose of 50 mg once daily. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 17-fold and 30-fold higher in males and females, respectively, than those in humans at the recommended dose of 50 mg once daily.

*Abacavir:* Abacavir was administered orally at 3 dosage levels to separate groups of mice and rats in 2-year carcinogenicity studies. Results showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumors. Malignant tumors occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in the liver of female rats. In addition, non-malignant tumors also occurred in the liver and thyroid gland of female rats. These observations were made at systemic exposures in the range of 7 to 28 times the human exposure at the recommended dose of 600 mg.

*Lamivudine:* Long-term carcinogenicity studies with lamivudine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at exposures up to 12 times (mice) and 57 times (rats) the human exposures at the recommended dose of 300 mg.

***Mutagenicity:*** *Dolutegravir:* Dolutegravir was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the *in vivo* rodent micronucleus assay.

*Abacavir:* Abacavir induced chromosomal aberrations both in the presence and absence of metabolic activation in an *in vitro* cytogenetic study in human lymphocytes. Abacavir was mutagenic in the absence of metabolic activation, although it was not mutagenic in the presence of metabolic activation in an L5178Y mouse lymphoma assay. Abacavir was clastogenic in males and not clastogenic in females in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay. Abacavir was not mutagenic in bacterial mutagenicity assays in the presence and absence of metabolic activation.

*Lamivudine:* Lamivudine was mutagenic in an L5178Y mouse lymphoma assay and clastogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes. Lamivudine was not mutagenic in a microbial mutagenicity assay, in an *in vitro* cell transformation assay, in a rat micronucleus test, in a rat bone marrow cytogenetic assay, and in an assay for unscheduled DNA synthesis in rat liver.

***Impairment of Fertility:*** Dolutegravir, abacavir, or lamivudine did not affect male or female fertility in rats at doses associated with exposures approximately 44, 9, or 112 times (respectively) higher than the exposures in humans at the doses of 50 mg, 600 mg, and 300 mg (respectively).

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

**6.1 List of excipients**

*Tablet Core:*

Acesulfame potassium, crospovidone, ferric oxide, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, silicified microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, strawberry cream flavor permaseal [contains maltodextrin, modified starch, propylene glycol] and sucralose.

*Film-coating:*

Iron oxide black, iron oxide red, polyethyelene glycol, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, 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**

Store below 30°C.

**6.5 Nature and contents of container**

HDPE container of 90's & 180's

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MANUFACTURER

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

**8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT:** August 2023

NDC 59651-690-90
NDC 59651-690-18

TMDA. Reg.No.: TAN 25 HM 0341
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: FDA-HMP-MA-2145
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX/XXXX/XXXX

Pharmacological classification: 7.13 Antivirals

Category for distribution: Prescription Preparations (P.P.)

Go to Contents …

**Package Leaflet: Information for the patient**

**"Ablado DT**

**Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension 60mg/5mg/30mg"**

**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.

**What is in this leaflet**


1. What Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension is and what it is used for
2. What you need to know before you take Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension
3. How to take Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension
4. Possible side effects
5. How to store Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension
6. Contents of the pack and other information
7. Step-by-step instructions for use


## 1. What Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension is and what it is used for

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension is prescription medicine used to treat HIV-1 infection in children who are at least 3 months of age and weigh at least 13.2 pounds (6 kg) to less than 55 pounds (25 kg).

HIV-1 is the virus that causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension contain the prescription medicines abacavir, dolutegravir, and lamivudine.

- Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should not be used by itself in people who have resistance to certain types of medicines.

It is not known if abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension is safe and effective in children who are less than 3 months of age or weigh less than 13.2 pounds (6 kg).

Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension are not recommended in children who weigh 55 pounds (25 kg) or more or in adults.

## 2. What you need to know before you take Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension

**Do not take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension if you:**

- have a certain type of gene variation called the HLA-B*5701 allele. Your healthcare provider will test you for this before prescribing treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.
- are allergic to abacavir, dolutegravir, lamivudine, or any of the ingredients in abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.
- take dofetilide. Taking abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and dofetilide can cause side effects that may be serious or life-threatening.
- have certain liver problems.
- weigh 55 pounds (25 kg) or more.

**Before you take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have been tested and know whether or not you have a particular gene variation called HLA-B*5701.
- have or have had liver problems, including hepatitis B or C virus infection.
- have kidney problems.
- have heart problems, smoke, or have diseases that increase your risk of heart disease such as high blood pressure, high cholesterol, or diabetes.
- drink alcohol or take medicines that contain alcohol.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take,** including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines interact with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.
- **Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension with other medicines.

**Driving and using machines**

**Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension 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.

## 3. How to take Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension

- **Take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension exactly as your healthcare provider tells you to take it.**
- Do not change your dose, switch medicines or stop taking abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension without talking with your healthcare provider first.
- **Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets are not the same as abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and cannot be substituted for each other. Check to make sure you receive the correct dosage form each time you or your child's prescription is filled to avoid using the wrong medicine.**
- Your child's healthcare provider will prescribe abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension based on your child's weight.
- Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be dispersed in drinking water.
- Do not chew, cut, or crush abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Do not swallow abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension whole.
- Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension may be taken with or without food.
- If you take antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, or buffered medicines, abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medicines.
- If you need to take iron or calcium supplements, or multivitamin supplements that contain iron or calcium, by mouth during treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension:
  - If you take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension with food, you may take these supplements at the same time that you take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.
  - If you do not take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension with food, take abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension at least 2 hours before or 6 hours after you take these supplements.
- If you miss a dose of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, take it as soon as you remember. Do not take 2 doses at the same time or take more than your healthcare provider tells you to take.
- Stay under the care of a healthcare provider during treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.
- Do not run out of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. When your supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.
- If you take too much abacavir, dolutegravir and lamivudine, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

Talk to your healthcare provider or pharmacist if you have any questions on how to prepare or give the prescribed dose of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.

## 4. Possible side effects

**Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension can cause serious side effects, including:**

- **See "What is the most important information I should know about abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension?"**
- **Liver problems.** People with a history of hepatitis B or C virus may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver function tests during treatment with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Liver problems including liver failure have also happened with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension in people without a history of liver disease or other risk factors. Liver failure resulting in liver transplant has also been reported with abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver. **Call your healthcare provider right away if you develop any of the signs or symptoms of liver problems listed below.**

- your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
- dark or "tea-colored" urine
- light colored stools (bowel movements)
- loss of appetite
- nausea or vomiting
- pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach area

- **Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Too much lactic acid is a serious medical emergency that can lead to death. **Call your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms that could be signs of lactic acidosis:**
  - feel very weak or tired
  - unusual (not normal) muscle pain
  - trouble breathing
  - stomach pain with nausea and vomiting
  - feel cold, especially in your arms and legs
  - feel dizzy or lightheaded
  - have a fast or irregular heartbeat
- **Lactic acidosis can also lead to severe liver problems,** which can lead to death. Your liver may become large (hepatomegaly) and you may develop fat in your liver (steatosis). **Call your healthcare provider right away if you get any of the signs or symptoms of liver problems which are listed above under "Liver problems".**
- **You may be more likely to get lactic acidosis or severe liver problems if you are female or very overweight (obese).**
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having new symptoms after you start taking abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.
- **Heart attack.** Some HIV-1 medicines including abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension may increase your risk of heart attack.
- **The most common side effects of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension include:**
  - trouble sleeping
  - headache
  - tiredness

These are not all the possible side effects of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.

**5. How to store Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension**

- Store abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension below 30°C in the original bottle. Keep the bottle tightly closed and protect it from moisture.
- The bottle of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not remove the desiccant packet from the bottle.

**Keep abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, and all medicines out of the reach of children.**

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. Contents of the pack and other information**

**What are the ingredients in abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension**

**Active ingredients**: abacavir sulfate, dolutegravir sodium, and lamivudine

**Inactive ingredients**: acesulfame potassium, crospovidone, ferric oxide, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, silicified microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, strawberry cream flavor permaseal [contains maltodextrin, modified starch, propylene glycol] and sucralose.

Tablet film-coating contains: iron oxide black, iron oxide red, polyethyelene glycol, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc and titanium dioxide.

**What Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension looks like and contents of the pack**

Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension are Pink colored, oval shaped, strawberry cream flavored, biconvex, film coated tablet, debossed with 'ADL' on one side and plain on other side, the tablets are free from physical defects and delamination.

A bottle containing 90 or 180 **abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension**

**7. Step-by-step instructions for use**

**Important Information You Need to Know Before Giving Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension**

- Give abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension exactly as your healthcare provider tells you.
- **Each time you receive your child's prescription, check the bottle to make sure that you received abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension. Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets are not the same as abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension and cannot be substituted for each other.** Contact your pharmacist or healthcare provider if you did not receive the correct dosage form.
- **Do not** chew, cut, crush, or swallow whole the tablets for oral suspension.
- If you forget to give a dose of abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension, give it as soon as you remember. Do not give 2 doses at the same time or give more than your healthcare provider has prescribed.
- If your child does not or cannot take the full dose, call your healthcare provider.
- If you give too much abacavir, dolutegravir and lamivudine, get emergency medical help right away.

**Supply not included in the pack:**

- Dosing cup
- Oral syringe

If your child cannot use a dosing cup, **you may need an oral syringe** to give the medicine. Talk to your healthcare provider for advice about the size of oral syringe you should use to give abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension.

**You will also need:**

- Clean drinking water.
- A teaspoon (for measuring water)
- A small cup (to put tablets and water in)

**Preparing to Give Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension**

**Step 1. Pour water**

- Measure clean drinking water into the cup.
- If your child's dose is 3 tablets, use 3 teaspoonfuls of water. If your child's dose is 4, 5 or 6 tablets, use 4 teaspoonfuls of water.

**Use drinking water only.**

**Do not** use any other drink or food to prepare the dose.

**Abacavir, dolutegravir and lamivudine tablets for oral suspension must be dispersed in drinking water before you give them to your child.**

**Step 2. Prepare the medicine**

- Add the prescribed number of tablet(s) to the water.
- Swirl the cup gently for 1 to 2 minutes to disperse the tablet(s). The medicine will become cloudy. Take care not to spill any of the medicine.
- Check that the medicine is ready. If there are any lumps of tablet, swirl the cup until they are gone.

If you spill any medicine, clean up the spill.

Throw away the rest of the prepared medicine and make a new dose.

**You must give the dose of medicine within 30 minutes of preparing the dose.** If it has been more than 30 minutes, wash away all the dose in the cup using water and prepare a new dose of medicine.

**Giving Abacavir, Dolutegravir and Lamivudine Tablets for Oral Suspension**

**Step 3. Give the medicine**

**Using a small cup**

- Make sure that the child is upright. Give all the prepared medicine to the child.
- Add another three teaspoonfuls or less of drinking water to the cup, swirl, and give it all to the child.
- **Repeat if any medicine remains in the cup to make sure the child gets the full dose.**

**Using an oral syringe**

- Place the tip of the oral syringe into the prepared medicine and draw up all the medicine into the oral syringe by pulling up on the plunger.
- Place the tip of the oral syringe against the inside of the child's cheek. Gently push down the plunger to give the dose slowly.
- Add another three teaspoonfuls or less of drinking water to the cup and swirl. Draw up the remaining medicine into the oral syringe and give it all to the child.
- **Repeat if any medicine remains in the oral syringe to make sure the child gets the full dose.**

Allow time for the medicine to be swallowed.

**Cleaning the Dosing Items**

**Step 4. Clean the dosing items you used to give abacavir, dolutegravir and**

**lamivudine tablets for oral suspension**

- Wash all the dosing items with water.
- **If using an oral syringe, pull the plunger out of the syringe and wash the syringe parts separately in water. Allow parts to dry completely before reassembling and storing.**
- All parts will need to be clean before preparing the next dose.

**Reporting of side effects**

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

"If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com".

**Marketing Authorization Holder**
**Aurobindo Pharma Limited,**
Hyderabad, Telangana State, India.

**Manufactured By**
APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA

Aller au Contenu

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**
**"Ablado DT**
**Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable 60 mg/5 mg/30 mg"**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ablado DT (Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable 60 mg/5 mg/30 mg)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé pour suspension buvable contient : Sulfate d'abacavir USP équivalent à 60 mg d'abacavir, Dolutégravir sodique équivalent à 5 mg de dolutégravir et 30 mg de Lamivudine USP.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé pour suspension buvable.

Comprimé de couleur rose, de forme ovale, aromatisé à la crème de fraise, biconvexe, recouvert d'un film, portant l'inscription «ADL» d'un côté et uni de l'autre, les comprimés sont exempts de défauts physiques et de délamination.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont indiqués pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant d'au moins 6 kg à moins de 25 kg.

***Limites d'utilisation:*** Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance cliniquement suspectée aux inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase (INSTI), car la dose de dolutégravir contenue dans les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable est insuffisante dans ces sous-populations. Voir les renseignements complètes de prescription de dolutégravir.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

**Posologie**

L'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine sont disponibles sous deux formes de dosage. **Ne pas interchanger l'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine (comprimés) et l'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine (comprimés pour suspension buvable) sur une base milligramme par milligramme en raison de profils pharmacocinétiques différents pour le composant dolutégravir** *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]***.**

Comme les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont des comprimés à dose fixe et que la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée, cela peut conduire à une posologie sous-optimale pour les patients pesant ≥25 kg. Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ne sont pas recommandés chez les patients pesant 25 kg ou plus

**Posologie recommandée chez les adultes**

N'utilisez pas les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable chez l'adulte car cela pourrait conduire à une posologie sous-optimale.

**Posologie recommandée et instructions d'administration pour les patients pédiatriques pesant au moins 6 kg**

Le dosage et la forme posologique recommandés pour les patients pédiatriques varient en fonction du poids, comme le montre le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1. Posologie recommandée des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable chez les patients pédiatriques**

| Poids corporel | Comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable[a] Nombre de comprimés | Dose quotidienne totale |
|---|---|---|
| **6 kg à < 10 kg** | 3 comprimés une fois par jour | 180 mg d'abacavir, 15 mg de dolutégravir et 90 mg de lamivudine une fois par jour |
| **10 kg à < 14 kg** | 4 comprimés une fois par jour | 240 mg d'abacavir, 20 mg de dolutégravir et 120 mg de lamivudine une fois par jour |
| **14 kg à < 20 kg** | 5 comprimés une fois par jour | 300 mg d'abacavir, 25 mg de dolutégravir et 150 mg de lamivudine une fois par jour |
| **20 kg à < 25 kg** | 6 comprimés une fois par jour | 360 mg d'abacavir, 30 mg de dolutégravir et 180 mg de lamivudine une fois par jour |
| ≥ **25 kg** | Déconseillé | |

[a] Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont un produit d'association à dose fixe contenant 60 mg d'abacavir, 5 mg de dolutégravir et 30 mg de lamivudine.

Administrer les comprimés d'**abacavir, de dolutégravir et de lamivudine** pour suspension buvable avec ou sans nourriture. Demandez aux patients (ou aux soignants) de **disperser** complètement **les comprimés pour suspension buvable dans 20 ml d'eau potable** (si vous utilisez 4, 5 ou 6 comprimés pour suspension buvable) **ou 15 ml** (si vous utilisez 3 comprimés pour suspension buvable) dans une petite tasse ; faites tourner la suspension pour qu'il ne reste pas de grumeaux. Après dispersion complète, administrer la suspension buvable dans les 30 minutes suivant le mélange. N'avalez pas les comprimés pour suspension buvable en entier et ne les mâchez pas, ne les coupez pas et ne les écrasez pas.

Pour les enfants incapables d'utiliser un petit gobelet, une seringue orale de taille appropriée peut être utilisée pour administrer la suspension orale.

**Recommandation posologique avec certains médicaments concomitants**

La dose de dolutégravir contenue dans les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable (5 mg) est insuffisante lorsqu'elle est coadministrée avec les médicaments énumérés dans le tableau 2 qui peuvent diminuer les concentrations de dolutégravir ; le schéma posologique suivant de dolutégravir est recommandé.

| **Tableau 2. Recommandations posologiques pour les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable avec des médicaments co-administrés** | |
|---|---|
| **Médicament coadministré** | **Dosing Recommendation** |

| | |
|---|---|
| **Efavirenz, fosamprénavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazépine ou rifampicine** | **Chez les patients pédiatriques pesant de 6 kg à <25 kg, une dose supplémentaire de dolutégravir basée sur le poids doit être administrée à 12 heures d'intervalle des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.**<br>• 6 à < 10 kg : administrez une dose supplémentaire de 15 mg de dolutégravir (3 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 1½ comprimé de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 10 à < 14 kg : administrer une dose supplémentaire de 20 mg de dolutégravir (4 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 14 à < 20 kg : administrez une dose supplémentaire de 25 mg de dolutégravir (5 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2½ comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 20 à < 25 kg : administrer une dose supplémentaire de 30 mg de dolutégravir (6 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 3 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. |

**Non recommandé en raison de l'absence d'ajustement de la posologie**

Étant donné que les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont des comprimés à dose fixe et ne peuvent pas être ajustés, les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ne sont pas recommandés dans les cas suivants :

- Patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et les patients pédiatriques présentant un degré similaire d'insuffisance rénale sur la base d'une évaluation de la fonction rénale adaptée à l'âge. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de la lamivudine, un composant des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale.
- les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Lescomprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère *[voir Contre-indications (4.3)]*.

**Mode d'administration**

Pour usage oral

**4.3 Contre-indications**

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont contre-indiqués chez les patients:

- Qui ont l'allèle HLA-B*5701 *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.
- Avec une réaction d'hypersensibilité préalable à l'abacavir, le dolutégravir *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*, ou à la lamivudine.
- Recevant du dofétilide, en raison du potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et / ou mettant la vie en danger avec l'utilisation concomitante de dolutégravir *[voir Interactions médicamenteuses (4.5)]*.
- Avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec l'utilisation d'abacavir ou de dolutégravir, des composants de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.

**Abacavir :** Des réactions d›hypersensibilité graves et parfois fatales se sont produites avec des régimes contenant de l›abacavir.

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont inclus la défaillance multi-organique et l'anaphylaxie et se sont produites typiquement dans les 6 premières semaines de traitement avec l'abacavir (le délai médian au début était de 9 jours); Bien que des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir se soient produites à n'importe quel moment pendant le traitement *[voir Effets indésirables (4.8)]*. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 présentent un risque plus élevé de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir; Bien que, les patients qui ne portent pas l'allèle HLA-B*5701 ont développé des réactions d'hypersensibilité. L'hypersensibilité à l'abacavir a été rapportée chez environ 206 (8%) des 2 670 patients dans 9 essais cliniques avec des produits contenant de l'abacavir où le dépistage HLA-B*5701 n'a pas été réalisé. L'incidence des réactions suspectées d'hypersensibilité à l'abacavir dans les essais cliniques était de 1% lorsque les sujets porteurs de l'allèle HLA-B*5701 étaient exclus. Dans tout patient traité par l'abacavir, le diagnostic clinique d'une réaction d'hypersensibilité doit rester la base de la prise de décision clinique.

En raison de la possibilité de réactions d'hypersensibilité sévères, graves et éventuellement mortelles avec l'abacavir :

- Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant de commencer le traitement par l'abacavir et la lamivudine ou le rétablissement du traitement par le comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, à moins que les patients n'aient préalablement documenté l'allèle HLA-B*5701.
- Comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont contre-indiqués chez les patients ayant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et chez les patients HLA-B*5701 positifs.
- Avant de commencer comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, passer en revue les antécédents médicaux pour une exposition antérieure à tout produit contenant de l'abacavir. NE JAMAIS redémarrer comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ou tout autre produit contenant de l'abacavir suite à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, quel que soit le statut HLA-B*5701.
- Pour réduire le risque d'une réaction d'hypersensibilité mortelle, quel que soit le statut HLA-B*5701, arrêter immédiatement les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, même si d'autres diagnostics sont possibles (par ex., La bronchite, la pharyngite ou la grippe, la gastro-entérite ou les réactions à d'autres médicaments). L'état clinique, y compris la chimie du foie, doit être surveillé et une thérapie appropriée doit être initiée.
- Si une réaction d'hypersensibilité ne peut pas être exclue, ne recommencez pas comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ou tout autre produit contenant de l'abacavir, car des symptômes plus graves, qui peuvent inclure une hypotension mortelle et la mort, peuvent se produire en quelques heures.
- Cliniquement, il n'est pas possible de déterminer si une réaction d'hypersensibilité à comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable serait causée par l'abacavir ou le dolutégravir. Par conséquent, ne recommencez jamais les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ou tout autre produit contenant de l'abacavir ou du dolutégravir chez les patients qui ont arrêté le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable en raison d'une réaction d'hypersensibilité.
- Si une réaction d'hypersensibilité est exclue, les patients peuvent recommencer les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Rarement, les patients qui ont arrêté l'abacavir pour des raisons autres que les symptômes d'hypersensibilité ont également connu des réactions mortelles après quelques heures de réinitialisation de l'abacavir. Par conséquent, la réintroduction de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, ou tout autre produit contenant de l'abacavir, est recommandée seulement si les soins médicaux peuvent être facilement accessibles.

**Dolutégravir :** Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées et ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des constatations constitutionnelles et parfois des dysfonctionnements d'organes, y compris des lésions hépatiques. Les événements ont été signalés chez < 1% des sujets recevant dolutégravir dans les essais cliniques de phase 3. Arrêtez immédiatement les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et d'autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se développent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée grave accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, La peau, les ampoules buccales ou les lésions, la conjonctivite, l'œdème du visage, l'hépatite, l'éosinophilie, l'angio-œdème, la difficulté à respirer). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être

surveillé et une thérapie appropriée doit être initiée. Le retard dans l'arrêt du traitement par des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ou d'autres agents suspects après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction potentiellement mortelle. Cliniquement, il n'est pas possible de déterminer si une réaction d'hypersensibilité à comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable serait causée par l'abacavir ou le dolutégravir. Par conséquent, ne recommencez jamais les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ou tout autre produit contenant de l'abacavir ou du dolutégravir chez les patients qui ont arrêté le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable en raison d'une réaction d'hypersensibilité.

**Patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB : Émergence du VHB résistant à la lamivudine et risque d'exacerbations post-traitement du VHB**

Tous les patients porteurs du VIH-1 doivent être testés pour la présence du VHB avant ou lors de l'initiation du traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.

**Émergence d›un VHB résistant à la lamivudine :** La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement du VHB chronique chez les sujets doublement infectés par le VIH-1 et le VHB. L'émergence de variants du VHB associés à une résistance à la lamivudine a été signalée chez des sujets infectés par le VIH-1 qui ont reçu des régimes antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection simultanée par le VHB. S'il est décidé d'administrer des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable à des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB, un traitement supplémentaire doit être envisagé pour le traitement approprié du VHB chronique ; sinon, envisager un autre régime.

**Exacerbations aiguës sévères du VHB chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB :** Des exacerbations aiguës sévères du VHB ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB et ayant arrêté des produits contenant de la lamivudine, et peuvent survenir lors de l'arrêt des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui arrêtent les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent être étroitement surveillés par un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement par abacavir, dolutégravir et comprimés de lamivudine pour suspension buvable. Le cas échéant, l'initiation d'un traitement anti-VHB peut être justifiée, en particulier chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, car l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique.

**Hépatotoxicité**

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients recevant un régime contenant du dolutégravir *[voir Effets indésirables (4.8)]*. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations des transaminases lors de l'utilisation des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable *[voir Effets indésirables (4.8)]*. Dans certains cas, l'élévation des transaminases correspondait à un syndrome de reconstitution immunitaire ou à une réactivation de l'hépatite B, en particulier dans le cas où le traitement anti-hépatite a été interrompu. Des cas de toxicité hépatique, y compris des taux élevés de biochimie hépatique sérique, d'hépatite et d'insuffisance hépatique aiguë, ont également été rapportés chez des patients, y compris des patients pédiatriques recevant un régime contenant du dolutégravir qui ne présentaient aucune maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables. Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse conduisant à une transplantation hépatique ont été signalées avec l' abacavir, le dolutégravir et la lamivudine. Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée.

**Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris l'abacavir et la lamivudine (composants des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable). La majorité de ces cas ont concerné des femmes. Le sexe féminin et l'obésité peuvent être des facteurs de risque pour le développement d'une acidose lactique et d'une hépatomégalie sévère avec stéatose chez les patients traités par des analogues nucléosidiques antirétroviraux. Le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doit être suspendu chez tout patient qui présente des résultats cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée, qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévation marquée des transaminases.

**Toxicité embryo-fœtale**

Une étude d'observation en cours a montré une association entre le dolutégravir et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir était administré au moment de la conception et en début de grossesse.

**Risque d'effets indésirables ou de perte de la réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante de Comprimés de abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines peuvent conduire à *[voir Contre-indications (4.3), Interactions médicamenteuses (4.5)]***:**

- Perte de l'effet thérapeutique de Comprimés de abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et développement possible d'une résistance.
- Possibilité d'effets indésirables cliniquement significatifs dus à une plus grande exposition aux médicaments concomitants.

Voir le tableau 6 pour les mesures à prendre pour prévenir ou prendre en charge ces interactions médicamenteuses significatives possibles et connues, y compris les recommandations posologiques. Tenez compte du potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, passez en revue les médicaments concomitants pendant le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, et surveillez les effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

**Syndrome de Reconstitution Immunitaire**

Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités par une thérapie antirétrovirale combinée, incluant le comprimés de abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Pendant la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection à *Mycobacterium avium***,** le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré, l'hépatite auto-immune) ont également été signalés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; toutefois, le délai d'apparition est plus variable et peut survenir plusieurs mois après le début du traitement.

**Les différentes formulations ne sont pas interchangeables**

L'abacavir, le comprimés de dolutégravir et la lamivudine et l' abacavir, le dolutégravir et la comprimés de lamivudine pour suspension buvable ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables sur une base milligramme par milligramme. Si un patient pédiatrique passe des comprimés pour suspension buvable aux comprimés, la posologie doit être adaptée. Un dosage incorrect d'une formulation donnée peut entraîner un sous-dosage et une perte de l'effet thérapeutique et le développement possible d'une résistance ou d'effets indésirables cliniquement significatifs résultant d'une plus grande exposition aux composants individuels.

**Infarctus du myocarde**

Plusieurs études épidémiologiques prospectives et observationnelles ont rapporté une association entre l'utilisation de l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde (IM). Les méta-analyses d'essais cliniques randomisés et contrôlés n'ont pas observé d'excès de risque d'infarctus chez les sujets traités par l'abacavir par rapport aux sujets témoins. À ce jour, il n'existe aucun mécanisme biologique établi pour expliquer une augmentation potentielle du risque. Dans l'ensemble, les données disponibles issues des études d'observation et des essais cliniques contrôlés présentent des incohérences ; par conséquent, les preuves d'une relation causale entre l'abacavir et le risque d'IM ne sont pas concluantes.

Par précaution, le risque sous-jacent de maladie coronarienne doit être pris en compte lors de la prescription de traitements antirétroviraux, y compris l'abacavir, et des mesures doivent être prises pour minimiser tous les facteurs de risque modifiables (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme).

**Utilisation en pédiatrie**

Les données cliniques étayant l'utilisation des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés d›au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg proviennent des essais pédiatriques suivants, précédemment menés, utilisant les comprimés

d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine et les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ou les composants individuels :

- La sécurité, la pharmacocinétique et l'activité antivirale (efficacité) des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ont été établies dans le cadre d'un essai clinique multicentrique ouvert (IMPAACT 2019), dans lequel des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou ayant déjà reçu un traitement, des sujets pédiatriques âgés de moins de 12 ans et pesant entre 6 kg et 40 kg ont été traités par des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine ou des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable *[voir rubrique Effets indésirables (4.8)]*.
- La sécurité et l'efficacité de l'abacavir et de la lamivudine en une prise par jour ont été établies lors d'un essai randomisé et multicentrique (ARROW [COL105677]) mené sur des sujets infectés par le VIH-1–, âgés de 3 mois à 17 ans n'ayant jamais reçu de traitement, avec un traitement de première intention contenant de l'abacavir et de la lamivudine, en utilisant soit l'association de lamivudine et d'abacavir, soit une dose fixe d'abacavir et de lamivudine *[voir rubrique Effets indésirables (4.8)]*.
- La sécurité, la pharmacocinétique et l'activité antivirale (efficacité) des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ont été établies dans le cadre d'un essai clinique en cours, ouvert, multicentrique et de recherche de dose (IMPAACT P1093), dans lequel des sujets adolescents et pédiatriques infectés par le VIH-1–, âgés de 4 semaines à < 18 ans et pesant au moins 3 kg, n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement, n'ayant jamais reçu d'INSTI, ont été traités avec le dolutégravir plus un traitement de fond optimisé *[voir Effets indésirables (4.8)]*.
- Des données pharmacocinétiques supplémentaires ont été évaluées dans 2 sous-études pharmacocinétiques dans ODYSSEY, un essai ouvert, randomisé et de non-infériorité en cours pour évaluer la sécurité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir plus deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) (principalement l'abacavir et la lamivudine) par rapport au traitement standard chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1–, âgés de moins de 18 ans.

Globalement, le profil de sécurité et d'efficacité des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable chez les patients pédiatriques est comparable à celui observé chez les adultes. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de la lamivudine chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

La sécurité et l'efficacité des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 6 kg.

**Patients présentant une altération de la fonction rénale**

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ne sont pas recommandés pour les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et les patients pédiatriques présentant un degré d'insuffisance rénale similaire, selon une évaluation de la fonction rénale adaptée à l'âge car les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont une association à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée. Si une réduction de la dose de lamivudine, un composant de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine en comprimés pour suspension buvable, est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques présentant un degré similaire d'insuffisance rénale sur la base d'une évaluation de la fonction rénale adaptée à l'âge, il convient d'utiliser les composants individuels.

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min et qui reçoivent de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine peuvent présenter une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 50 ml/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés et contrôlés comparant l'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine aux composants individuels chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min et qui ont reçu de la lamivudine à dose ajustée. En outre, il n'existe pas de données sur l'utilisation de la lamivudine chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale. Dans les premiers essais d'enregistrement de la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que des arrêts de traitement dus à la neutropénie ou à l'anémie soient survenus chez < 1 % des sujets.

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min ou les patients pédiatriques présentant un degré similaire d'insuffisance rénale sur la base d'une évaluation de la fonction rénale adaptée à l'âge qui reçoivent des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent faire l'objet d'une surveillance des toxicités hématologiques. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, il est recommandé d'adapter la dose de lamivudine, conformément aux informations de prescription de la lamivudine. Si un ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent être arrêtés et les composants individuels doivent être utilisés pour construire le schéma thérapeutique.

**Patients souffrant d'insuffisance hépatique**

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont une association à dose fixe, et le dosage des composants individuels ne peut pas être ajusté. Si une réduction de la dose d'abacavir, un composant des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A), les composants individuels doivent être utilisés.

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) ou sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont contre-indiqués chez ces patients *[voir rubrique Contre-indications (4.3)]*.

**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

**Effet du Dolutégravir sur la pharmacocinétique des autres agents**

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé les transporteurs de cations organiques rénaux, OCT2 ($CI_{50}$ = 1,93 microM) et le transporteur d'extrusion de multidrogue et de toxine (MATE) 1 ($CI_{50}$ = 6,34 microM). In vivo, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant OCT2 et potentiellement MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments éliminés par OCT2 ou MATE1 (dofétilide, dalfampridine et metformine) *[voir Contre-indications(4.3)]*. *In vitro*, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux, le transport d'anions organiques (OAT) 1 ($CI_{50}$ = 2,12 µM) et OAT3 ($CI_{50}$ = 1,97 µM). Cependant, *in vivo*, le dolutégravir n'a pas altéré les concentrations plasmatiques de tenofovir ou de para-aminopurant, substrats d'OAT1 et d'OAT3.

*In vitro*, le dolutégravir n'a pas inhibé ($CI_{50}$ supérieur à 50 microM) les éléments suivants: cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transférase (UGT)1A1, UGT2B7, P-glycoprotéine , Une protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), une pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP), un polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1 ou une protéine à résistance multiple (MRP) 2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4. Sur la base de ces données et des résultats des essais d'interactions médicamenteuses, le dolutégravir ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de ces transporteurs.

Dans les essais d'interaction médicamenteuse, le dolutégravir n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: daclatasvir, ténofovir, méthadone, midazolam, rilpivirine et contraceptifs oraux contenant norgestimate et éthinylestradiol. Le dolutégravir n'a pas semblé affecter la pharmacocinétique des médicaments suivants: l'atazanavir, le darunavir, l'efavirenz, l'éravirine, le fosamprénavir, le lopinavir, le ritonavir et le boceprevir, en utilisant des comparaisons d'études croisées avec des données pharmacocinétiques historiques pour chaque médicament interagissant.

**Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du Dolutégravir**

Dolutégravir est métabolisé par UGT1A1 avec une certaine contribution de CYP3A. Le dolutégravir est également un substrat d'UGT1A3, UGT1A9, BCRP et P-gp *in vitro.* Les médicaments qui induisent ces enzymes et ces transporteurs peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique du dolutégravir.

La coadministration de dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir.

L'etravirine a réduit de façon significative les concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été atténué par la coadministration de lopinavir / ritonavir ou de darunavir / ritonavir et devrait être atténué par l'atazanavir / ritonavir (voir Tableau 6)

*In vitro,* le dolutégravir n'était pas un substrat d'OATP1B1, ou d'OATP1B3.

Le darunavir / ritonavir, le lopinavir / ritonavir, la rilpivirine, le ténofovir, le boceprevir, le daclatasvir, la prednisone, la rifabutine et l'oméprazole n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

**Interactions médicamenteuses établies et potentiellement significatives**

Il n'y a eu aucun essai d'interaction médicamenteuse avec les comprimés à dose fixe d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine.

Les informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles avec les composants individuels des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont fournies ci-dessous. Ces recommandations sont basées soit sur les essais d'interactions médicamenteuses, soit sur les interactions entre la raison de l'ampleur et l'interaction entre le potentiel d'événements indésirables et la perte d'efficacité. *[Voir Contre-indications(4.3).]*

**Tableau 6. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes pour le dolutégravir: Des modifications de la dose peuvent être recommandées sur la base d'essais d'interactions médicamenteuses ou d'interactions prédites**

| Classe de médicaments concomitants Dénomination des médicaments | Effet sur la Concentration | Commentaires cliniques |
|---|---|---|
| **Agents antiviraux contre le VIH-1** | | |
| **Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse:** Étravirine | ↓ Dolutégravir | L'utilisation de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable avec de l'étravirine sans coadministration d'atazanavir / ritonavir, de darunavir / ritonavir ou de lopinavir / ritonavir n'est pas recommandée. |
| **Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse:** Éfavirenz | ↓ Dolutégravir | Chez les patients pédiatriques **pesant de 6 à < 25 kg,** une dose supplémentaire de dolutégravir en fonction du poids doit être administrée à 12 heures d'intervalle des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.<br>• 6 à < 10 kg : administrez une dose supplémentaire de 15 mg de dolutégravir (3 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 1½ comprimé de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable),12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable<br>• 10 à < 14 kg : administrer une dose supplémentaire de 20 mg de dolutégravir (4 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 14 à < 20 kg : administrez une dose supplémentaire de 25 mg de dolutégravir (5 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2½ comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 20 à < 25 kg : administrer une dose supplémentaire de 30 mg de dolutégravir (6 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 3 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. |
| **Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse :** Névirapine | ↓ Dolutegravir | Évitez la coadministration avec les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie. |
| **Inhibiteur de protéase :** Fosamprénavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir | Chez les patients pédiatriques **pesant de 6 à < 25 kg,** une dose supplémentaire de dolutégravir en fonction du poids doit être administrée à 12 heures d'intervalle des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.<br>• 6 à < 10 kg : administrez une dose supplémentaire de 15 mg de dolutégravir (3 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 1½ comprimé de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 10 à < 14 kg : administrer une dose supplémentaire de 20 mg de dolutégravir (4 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 14 à < 20 kg : administrez une dose supplémentaire de 25 mg de dolutégravir (5 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2½ comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 20 à < 25 kg : administrer une dose supplémentaire de 30 mg de dolutégravir (6 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 3 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. |
| **Autres agents** | | |
| **Antiarythmique :** Dofétilide | ↑ Dofetilide | L'administration concomitante est contre-indiquée avec les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable *[voir rubrique Contre-indications (4.3)].* |
| **Bloqueur de canaux potassiques :** Dalfampridine | ↑ Dalfampridine | Des taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises d'épilepsie. Les avantages potentiels de la prise simultanée de dalfampridine et de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent être mis en balance avec le risque de crises d'épilepsie chez ces patients. |
| Carbamazépine | ↓ Dolutegravir | Chez les patients pédiatriques **pesant de 6 à < 25 kg,** une dose supplémentaire de dolutégravir en fonction du poids doit être administrée à 12 heures d'intervalle des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.<br>• 6 à < 10 kg : administrez une dose supplémentaire de 15 mg de dolutégravir (3 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 1½ comprimé de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 10 à < 14 kg : administrer une dose supplémentaire de 20 mg de dolutégravir (4 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 14 à < 20 kg : administrez une dose supplémentaire de 25 mg de dolutégravir (5 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2½ comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 20 à < 25 kg : administrer une dose supplémentaire de 30 mg de dolutégravir (6 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 3 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. |

| | | |
|---|---|---|
| Oxcarbazépine<br>Phénytoïne<br>Phénobarbital<br>Millepertuis *(Hypericum perforatum*) | ↓ Dolutégravir | Évitez la coadministration avec les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie. |
| **Médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, Mg ou Al) :**<br>Antiacides[a] ou laxatifs contenant des cations<br>Sucralfate<br>Médicaments tamponnés | ↓ Dolutégravir | Administrer les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents. |
| **Suppléments oraux de calcium et de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer** | ↓ Dolutégravir | Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et les suppléments ou multivitamines contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps. En cas de jeûne, les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent être pris 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer. |
| Metformine | ↑ Metformine | Reportez-vous aux informations de prescription de la metformine pour évaluer le bénéfice et le risque de l'utilisation concomitante d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine en comprimés pour suspension buvable et de metformine. |
| Rifampicine | ↓ Dolutégravir | Chez les patients pédiatriques **pesant de 6 à < 25 kg,** une dose supplémentaire de dolutégravir en fonction du poids doit être administrée à 12 heures d'intervalle des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.<br>• 6 à < 10 kg : administrez une dose supplémentaire de 15 mg de dolutégravir (3 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 1½ comprimé de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 10 à < 14 kg : administrer une dose supplémentaire de 20 mg de dolutégravir (4 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 14 à < 20 kg : administrez une dose supplémentaire de 25 mg de dolutégravir (5 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 2½ comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable,<br>• 20 à < 25 kg : administrer une dose supplémentaire de 30 mg de dolutégravir (6 comprimés de dolutégravir 5 mg pour suspension buvable ou 3 comprimés de dolutégravir 10 mg pour suspension buvable), 12 heures après les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. |

**Méthadone :** *Abacavir:* Dans un essai de 11 sujets infectés par le VIH-1 recevant un traitement d'entretien à la méthadone avec 600 mg d'abacavir deux fois par jour (deux fois la dose actuellement recommandée), la clairance orale de la méthadone a augmenté. Cette modification n'entraînera pas de modification de la dose de méthadone chez la majorité des patients; Cependant, une dose accrue de méthadone peut être nécessaire chez un petit nombre de patients.

**Sorbitol :** *Lamivudine :* L'administration conjointe de doses uniques de lamivudine et de sorbitol a entraîné une réduction dose-dépendante du sorbitol dans les expositions à la lamivudine. Dans la mesure du possible, éviter l'utilisation de médicaments contenant du sorbitol avec des médicaments contenant de la lamivudine.

**Riociguat :** *Abacavir :* La coadministration avec l' abacavir, le dolutégravir et la lamivudine a entraîné une augmentation de l'exposition au riociguat, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables du riociguat. Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse**

Les données d'une étude de surveillance des résultats des naissances en cours ont identifié un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir, un composant des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, est administré au moment de la conception. Comme les anomalies liées à la fermeture du tube neural se produisent de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation, les embryons exposés au dolutégravir de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation présentent un risque potentiel.

Il n'existe pas suffisamment de données humaines sur l'utilisation de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine pendant la grossesse pour évaluer de façon définitive un risque de malformations congénitales et de fausses couches associé au médicament. Le risque de fond de malformations congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu. Dans la population générale des États-Unis, le taux de fond estimé pour les malformations congénitales majeures et les fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est de 2 à 4 % et de 15 à 20 %, respectivement.

Dans les études de reproduction chez l'animal, aucun signe d'effets indésirables sur le développement n'a été observé avec le dolutégravir à des expositions systémiques (ASC) inférieures (lapins) et environ 50 fois (rats) l'exposition chez l'homme à la dose humaine recommandée (DHR). L'administration orale d'abacavir à des rates gravides pendant l'organogenèse a entraîné des malformations fœtales et d'autres toxicités embryonnaires et fœtales à des expositions 35 fois supérieures à l'exposition humaine (ASC) à la DHR. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé après l'administration orale d'abacavir à des lapines gravides pendant l'organogenèse à des expositions environ 9 fois supérieures à l'exposition humaine (ASC) au niveau de la DHR. L'administration orale de lamivudine à des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné l'embryolétalité à une exposition humaine (ASC) similaire à la DHR ; cependant, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lors de l'administration orale de lamivudine à des rates gravides pendant l'organogenèse à des concentrations plasmatiques ($C_{max}$) 35 fois supérieures à la DHR.

Dolutégravir : Dans une étude de surveillance des résultats des naissances au Botswana, 7 cas d'anomalies du tube neural ont été signalés sur 3 591 accouchements (0,19 %) chez des femmes qui avaient été exposées à des régimes contenant du dolutégravir au moment de la conception. En comparaison, les taux de prévalence des anomalies du tube neural étaient de 0,11 % (21/19 361 accouchements) dans le groupe sans dolutégravir et de 0,07 % (87/119 630 accouchements) dans le groupe non infecté par le VIH. Les sept cas signalés avec le dolutégravir comprenaient 3 cas de myéloméningocèle, 2 cas d'encéphalocèle et un cas d'anencéphalie et d'inencéphalie. Dans la même étude, aucune augmentation du risque d'anomalies du tube neural n'a été identifiée chez les femmes ayant commencé le dolutégravir pendant la grossesse. Deux nourrissons sur 4 448 (0,04 %) nés de femmes ayant commencé à prendre du dolutégravir pendant leur grossesse présentaient une anomalie du tube neural, contre 5 nourrissons sur 6 748 (0,07 %) nés de femmes ayant commencé à prendre des régimes ne contenant pas de dolutégravir pendant leur grossesse. Les risques rapportés d'anomalies du tube neural par groupes de traitement étaient basés sur des analyses intermédiaires de l'étude de surveillance en cours au Botswana. On ignore si les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les groupes de traitement de l'étude. Les tendances d'association observées pourraient changer à mesure que les données s'accumulent.

Les données analysées à ce jour provenant d'autres sources, y compris le RPA, les essais cliniques et les données de post-commercialisation, sont insuffisantes pour aborder de manière définitive le risque d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir.

Les données de l'étude de surveillance des résultats des naissances décrite ci-dessus et les sources de post-commercialisation avec plus de 1 000 résultats de grossesse provenant de l'exposition au deuxième et au troisième trimestre chez les femmes enceintes n'indiquent aucune preuve d'un risque accru de résultats indésirables des naissances.

Sur la base de rapports prospectifs à l'APR de plus de 1 000 expositions au dolutégravir pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont 634 exposées au cours du premier trimestre), la prévalence des malformations dans les naissances vivantes était de 3,3 % (IC à 95 % : 2,1 % à 5,0 %) après une exposition au premier trimestre à des régimes contenant du dolutégravir et 5,1 % (IC 95 % : 3,2 % à 7,7 %) après une exposition au deuxième/troisième trimestre à des régimes contenant du dolutégravir. Dans la population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), le taux d'anomalies congénitales de fond était de 2,7 %.

Il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta. Lors d'un essai clinique mené en Ouganda et en Afrique du Sud chez des femmes recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour au cours du dernier trimestre de leur grossesse, le rapport entre la concentration médiane de dolutégravir dans le cordon ombilical du fœtus et celle dans le plasma périphérique de la mère était de 1,21 (intervalle de 0,51 à 2,11) (n = 15).

Abacavir : Sur la base de rapports prospectifs à l'APR de plus de 2 700 expositions à l'abacavir pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont 1 391 exposées au premier trimestre), il n'y avait pas de différence entre le risque global de malformations congénitales pour l'abacavir par rapport au taux de malformations congénitales de fond de 2,7 % dans la population de référence américaine du MACDP. La prévalence des anomalies dans les naissances vivantes était de 3,2 % (IC 95 % : 2,3 % à 4,2 %) après une exposition au premier trimestre à des régimes contenant de l'abacavir et 3,0 % (IC 95 % : 2,1 % à 4,0 %) après une exposition au deuxième/troisième trimestre à des régimes contenant de l'abacavir.

Il a été démontré que l'abacavir traverse le placenta et que les concentrations dans le plasma néonatal à la naissance étaient essentiellement égales à celles dans le plasma maternel à l'accouchement.

Lamivudine : Sur la base de rapports prospectifs à l'APR de plus de 12 900 expositions à la lamivudine pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont 5 472 exposées au cours du premier trimestre), il n'y avait pas de différence entre le risque global de malformations congénitales pour la lamivudine par rapport au taux de malformations congénitales de fond de 2,7 % dans la population de référence américaine du MACDP. La prévalence des anomalies congénitales dans les naissances vivantes était de 3,1 % (IC 95 % : 2,7 % à 3,6 %) après une exposition au premier trimestre à des régimes contenant de la lamivudine et 2,9 % (IC 95 % : 2,5 %, 3,3 %) après une exposition au deuxième/troisième trimestre à des régimes contenant de la lamivudine.

La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée chez les femmes enceintes au cours de 2 essais cliniques menés en Afrique du Sud. Les essais ont évalué la pharmacocinétique chez 16 femmes à 36 semaines de gestation utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, 10 femmes à 38 semaines de gestation utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, et 10 femmes à 38 semaines de gestation utilisant 300 mg de lamivudine deux fois par jour sans autres antirétroviraux. Ces essais n'étaient ni conçus ni puissants pour fournir des informations sur l'efficacité. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical. Dans un sous-ensemble de sujets, des échantillons de liquide amniotique ont été prélevés après la rupture naturelle des membranes et ont confirmé que la lamivudine traverse le placenta chez l'homme. Sur la base de données limitées au moment de l'accouchement, les concentrations médianes (intervalle) de lamivudine dans le liquide amniotique étaient 3,9 fois (1,2- à 12,8 fois) supérieures à la concentration sérique maternelle appariée (n = 8).

**Lactation**

L'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine sont présents dans le lait maternel. Il n'existe aucune information sur les effets de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine sur l'enfant allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait.

**Fécondité**

Il n'existe pas de données sur les effets du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur la fertilité des hommes et des femmes. Les études animales n'indiquent aucun effet du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur la fertilité des mâles et des femelles.

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

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable n'ont pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des vertiges ont été rapportés au cours du traitement par le dolutégravir.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants sont discutés dans d'autres sections de l'étiquette :

- Réaction d'hypersensibilité grave et parfois mortelle *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.
- Exacerbations de l'hépatite B *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.
- Hépatotoxicité *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.
- Syndrome de reconstitution immunitaire *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.
- Infarctus du myocarde *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]*.

Comme les essais cliniques sont effectués dans des conditions très variables, les taux de réaction indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

**Essais cliniques chez l'adulte :** *Réactions d'hypersensibilité associées à l'abacavir graves et fatales :* Au cours des essais cliniques, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles ont été observées avec l'abacavir, un composant des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable *[voir Mises en garde et Précautions (4.4)]*. Ces réactions ont été caractérisées par 2 ou plusieurs des signes ou symptômes suivants: (1) fièvre; (2) éruption cutanée; (3) symptômes gastro-intestinaux (y compris nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales); (4) les symptômes constitutionnels (y compris le malaise généralisé, la fatigue ou la douleur); (5) symptômes respiratoires (y compris dyspnée, toux ou pharyngite). Presque toutes les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir incluent la fièvre et / ou l'éruption cutanée dans le cadre du syndrome.

D'autres signes et symptômes ont inclus la léthargie, maux de tête, myalgie, oedème, arthralgie et paresthésie. Une anaphylaxie, une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, une hypotension, un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, une insuffisance respiratoire, une myolyse et un décès sont apparus en association avec ces réactions d'hypersensibilité. Les résultats physiques ont inclus des lymphadénopathies, des lésions des muqueuses (conjonctivite et ulcérations de la bouche) et une éruption cutanée maculopapulaire ou urticarienne (bien que certains patients aient eu d'autres types d'éruptions cutanées et d'autres n'avaient pas d'éruption cutanée). Il y a eu des rapports d'érythème polymorphe. Les anomalies de laboratoire comprenaient des chimies hépatiques élevées, une élévation de la créatine phosphokinase, une élévation de la créatinine et une lymphopénie et des anomalies de la radiographie pulmonaire (principalement des infiltrats localisés).

*Réactions graves d'hypersensibilité au Dolutégravir :* Au cours des essais cliniques, des réactions d'hypersensibilité se sont produites avec le dolutégravir, un composant des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable *[voir Mises en garde et précautions (4.4)]***.** Ces réactions d'hypersensibilité ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des découvertes constitutionnelles et parfois des dysfonctions d'organes, y compris des lésions hépatiques.

*Effets indésirables (ADR) supplémentaires induits par le traitement avec l'utilisation d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine :* L'évaluation de l'innocuité de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine est principalement basée sur les analyses de données d'un essai randomisé, international, multicentrique, en double aveugle et à contrôle actif, SINGLE (ING114467) et appuyé par des données dans le traitement expérimenté, INSTI-naïve Sujets de SAILING (ING111762) et par les données d'autres essais cliniques avant traitement. Voir les renseignements complètes de prescription pour dolutégravir.

*Sujets naïvfs au traitement:* Dans le cadre de SINGLE, 833 sujets adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de dolutégravir de 50 mg avec abacavir à dose fixe et de lamivudine une fois par jour (n = 414) ou d'efavirenz à dose fixe / Emtricitabine / ténofovir une fois par jour (n = 419) (le traitement de l'étude était aveuglé à la Semaine 96 et ouvert de la semaine 96 à la semaine 144). Pendant 144 semaines, le taux d'événements indésirables conduisant à l'interruption était de 4% chez les sujets recevant dolutégravir + abacavir et lamivudine à dose fixe et de 14% chez les sujets recevant éfavirenz/emtricitabine/ténofovir une fois par jour.

Les effets indésirables d'intensité modérée à sévère observés chez au moins 2% des sujets de chaque groupe de traitement de SINGLE sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3. Réactions indésirables au médicament émergentes du traitement d'intensité modérée (de la 2e à la 4e année) et au moins 2% Fréquence chez les sujets naïfs n'ayant jamais suivi de traitement dans l'analyse SINGLE (analyse de la semaine 144)**

| Effet indésirable | dolutégravir + abacavir et lamivudine Une fois par jour (n = 414) | éfavirenz/emtricitabine/ténofovir Une fois par jour (n = 419) |
|---|---|---|
| **Sytème psychiatrique** | | |
| Insomnie | 3% | 3% |
| Dépression | 1% | 2% |
| Rêves étranges | <1% | 2% |
| **Effets sur le système nerveux** | | |
| Étourdissement | <1% | 5% |
| Maux de tête | 2% | 2% |
| **Système gastro-intestinal** | | |
| Nausé, | <1% | 3% |
| Diarrhée | <1% | 2% |
| **Troubles généraux** | | |
| Fatigue | 2% | 2% |
| **Tissus cutanés et sous-cutanés** | | |
| Éruption[a] | <1% | 6% |
| **Oreille et Labyrinthe** | | |
| Vertige | 0 | 2% |

[a] Comprend des termes communs: éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papulaire, éruption prurigineuse et éruption médicamenteuse.

*Sujets traités:* SAILING est un essai international en double aveugle chez des sujets adultes expérimentés en traitement antirétroviral INSTI. Les sujets ont été randomisés et ont reçu Dolutégravir 50 mg une fois par jour ou raltégravir 400 mg deux fois par jour avec un schéma de base sélectionné par l'investigateur composé de jusqu'à 2 agents, dont au moins un agent pleinement actif. À 48 semaines, le taux d'événements indésirables conduisant à l'interruption était cohérent avec celui observé dans la population globale de patients naïfs de traitement.

Les ADRs observés dans le sous-ensemble de sujets ayant reçu dolutégravir + abacavir et lamivudine étaient en général cohérents avec ceux observés dans la population globale de patients n›ayant jamais reçu de traitement.

*Réactions indésirables moins fréquentes observées dans les essais cliniques* **:** Les réactions indésirables suivantes se sont produites chez moins de 2% des sujets traités ou non traités au cours d'un essai. Ces événements ont été inclus en raison de leur gravité et / ou évaluation de la relation causale potentielle.

Troubles gastro-intestinaux: douleur abdominale, distension abdominale, inconfort abdominal, dyspepsie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales supérieures, vomissements.

Troubles généraux: fièvre, léthargie.

Troubles hépatobiliaires: hépatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: Anorexie, hypertriglycéridémie.

Troubles musculo-squelettiques: Arthralgie, myosite.

Troubles du système nerveux : Somnolence.

Troubles psychiatriques: Idées suicidaires, tentative, comportement ou achèvement. Ces événements ont été observés principalement chez les sujets ayant une antécédent de dépression ou d'autres maladies psychiatriques. Cauchemar et troubles du sommeil.

Troubles du rein et des voies urinaires: insuffisance rénale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: Prurit.

*Anomalies de laboratoire :* Sujets naïfs de traitement: Certaines anomalies de laboratoire (de la 2e à la 4e année) ayant une note de détérioration par rapport à la ligne de base et représentant la toxicité la plus défavorable chez au moins 2% des sujets de SINGLE sont présentées au tableau 4. Le changement moyen Lipides est présentée dans le tableau 5.

**Tableau 4. Anomalies de laboratoire choisies (de la 2e à la 4e année) chez les sujets naïfs de traitement dans SINGLE (analyse de la semaine 144)**

| Anomalie de laboratoire | dolutégravir + abacavir et lamivudine Une fois par jour (n = 414) | éfavirenz/emtricitabine/ténofovir Une fois par jour (n = 419) |
|---|---|---|
| ALAT | | |
| Grade 2 (>2,5-5,0 x ULN) | 3% | 5% |
| Grade 3 à 4 (>5,0 x ULN) | 1% | <1% |
| ASAT | | |
| Grade 2 (>2,5-5,0 x ULN) | 3% | 4% |
| Grade 3 à 4 (>5,0 x ULN) | 1% | 3% |
| Créatine kinase | | |
| Grade 2 (6,0-9,9 x ULN) | 5% | 3% |
| Grade 3 à 4 (≥10,0 x ULN) | 7% | 8% |
| Hyperglycémie | | |
| Grade 2 (126-250 mg/dL) | 9% | 6% |
| Grade 3 (>250 mg/dL) | 2% | <1% |
| Lipase | | |
| Grade 2 (>1,5-3,0 x ULN) | 11% | 11% |
| Grade 3 to 4 (>3,0 ULN) | 5% | 4% |
| Total neutrophils | | |
| Grade 2 (0,75-0,99 x $10^9$) | 4% | 5% |
| Grade 3 à 4 (<0,75 x $10^9$) | 3% | 3% |

ALAT = Alanine aminotransférase, ASAT = Aspartate aminotransférase, ULN = Limite supérieure de la normale.

**Tableau 5. Variation moyenne par rapport à la valeur de référence des valeurs des lipides dans les sujets non traités avant le traitement dans SINGLE (analyse[a] de la semaine 144)**

| Lipides | dolutégravir + abacavir et lamivudine Une fois par jour (n = 414) | éfavirenz/emtricitabine/ténofovir Une fois par jour (n = 419) |
|---|---|---|
| Cholestérol (mg / dL) | 24,0 | 26,7 |
| Cholestérol HDL (mg / dL) | 5,4 | 7,2 |
| LDL (mg/dL) | 16,0 | 14,6 |
| Triglycérides (mg / dL) | 13,6 | 31,9 |

HDL = lipoprotéines de haute densité, LDL = lipoprotéines de basse densité.

[a] Les sujets sur les agents hypolipidémiants à la ligne de base ont été exclus de ces analyses (dolutégravir + abacavir et lamivudine

n = 30 et éfavirenz/emtricitabine/ténofovir n = 27). Soixante-douze sujets ont initié un agent hypolipémiant après la ligne de base; (dolutégravir + abacavir et lamivudine

n = 36 et éfavirenz/emtricitabine/ténofovir: n = 36) ont été utilisés, indépendamment du fait qu'ils aient cessé d'administrer l'agent.

Sujets traités: Les anomalies de laboratoire observées chez SAILING étaient généralement comparables à celles observées dans les essais cliniques avant traitement.

*Co-infection du virus de l'hépatite C* **:** Dans SINGLE, l'étude pivotale de phase 3, les sujets atteints de co-infection par le virus de l'hépatite C ont été autorisés à s'inscrire à condition que les tests de chimie du foie de base ne dépassent pas 5 fois la limite supérieure de la normale; Les sujets atteints de co-infection par l'hépatite B ont été exclus. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les sujets atteints de co-infection par le virus de l'hépatite C était similaire à celui observé chez les sujets sans co-infection par l'hépatite C, bien que les taux d'AST et d'ALT étaient plus élevés dans le sous-groupe avec co-infection du virus de l'hépatite C Groupes de traitement. Des anomalies de l'ALAT des Grades 2 à 4chez les patients co-infectés par l'hépatite C comparés aux sujets mono-infectés par le VIH recevant d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine ont été observés chez 15% et 2% (contre 24% et 4% des sujets traités par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir) (Analyse de la semaine 96), respectivement *[voir Mises en garde et précautions (4.4)].*

Modifications de la créatinine sérique : On a montré que le dolutégravir augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine sans affecter la fonction glomérulaire rénale. Des augmentations de la créatininémie se sont produites dans les 4 premières semaines de traitement et sont demeurées stables pendant 144 semaines. Dans SIMPLE, on a observé une variation moyenne de 0,14 mg par dL (intervalle: -0,25 mg par dL à 0,81 mg par dL) après 144 semaines de traitement. Les augmentations de la créatinine étaient semblables chez les sujets traités.

*Abacavir et Lamivudine :* Les anomalies de laboratoire observées dans les essais cliniques de abacavir (en association avec d'autres traitements antirétroviraux) étaient l'anémie, la neutropénie, les anomalies des tests de fonction hépatique et les élévations de la (CPK), de la glycémie et des triglycérides. D'autres anomalies de laboratoire observées dans les essais cliniques de lamivudine (en association avec d'autres traitements antirétroviraux) étaient une thrombocytopénie et des taux élevés de bilirubine, d'amylase et de lipase.

**Expérience des essais cliniques sur des sujets pédiatriques :Abacavir, dolutégravir et lamivudine :** La sécurité des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable chez les enfants infectés par le VIH-1 et pesant au moins 6 kg a été évaluée dans le cadre de l'essai IMPAACT 2019. Il s'agissait d'un essai multicentrique, ouvert et non comparatif, mené sur des enfants de moins de 12 ans infectés par le VIH-1. Cinquante-sept sujets pesant au moins 6 kg et moins de 40 kg ont été recrutés pour cet essai. Dans l'ensemble, les données de sécurité de cette étude pédiatrique étaient similaires à celles observées chez les adultes.

L'analyse de sécurité jusqu'à la semaine 48 a porté sur 57 sujets pesant au moins 6 kg au moment de l'inscription et ayant reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids) et la formulation. Cette analyse a montré que 26 % des sujets ont présenté des effets indésirables cliniques. Les effets indésirables les plus fréquents ont été classés comme anomalies de laboratoire et comprenaient une diminution du taux de filtration glomérulaire (n = 13, 23 %), une augmentation de la créatinine sanguine (n = 10, 18 %) et une augmentation de l'ALT (n = 3, 5 %). Toutes les autres réactions indésirables sont survenues à un taux inférieur à 2 % des participants. Deux sujets ont rapporté des effets indésirables de grade 3 ou 4. Un sujet, une fillette de 8 ans qui pesait 22 kg au départ, a présenté une augmentation de la créatinine sanguine de grade 3 et une diminution du débit de filtration glomérulaire de grade 3. À la semaine 48, le taux de filtration glomérulaire s'améliorait et les événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Un autre sujet, un garçon de 7 ans qui pesait 20 kg au départ, a présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse avec une augmentation des ALT et des AST de grade 4 après 36 semaines de traitement par les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Aucun signe ou symptôme clinique d'hépatite n'a été rapporté et les valeurs d'ALT et d'AST se sont normalisées après l'arrêt des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.

*Abacavir et Lamivudine :* L'innocuité de l'administration d'abacavir et de lamivudine une fois par jour par rapport à deux fois par jour, sous forme de produits uniques ou d'EPZICOM, a été évaluée dans l'essai ARROW (n = 336). L'évaluation primaire de la sécurité dans l'essai ARROW (COL105677) était basée sur les événements indésirables de grade 3 et de grade 4. Un événement d'hépatite de grade 4 dans la cohorte à prise unique quotidienne a été considéré comme ayant une causalité incertaine par l'investigateur et tous les autres événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été considérés comme non liés par l'investigateur. Aucun problème de sécurité supplémentaire n'a été identifié chez les sujets pédiatriques par rapport aux données historiques chez les adultes.

*Dolutégravir :* La sécurité du dolutégravir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et pesant au moins 6 kg a été évaluée dans l'essai IMPAACT P1093. Dans l'ensemble, les données de sécurité de cette étude pédiatrique étaient similaires à celles observées chez les adultes.

IMPAACT P1093 est un essai multicentrique, ouvert et non comparatif en cours sur des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de <18 ans. Cent cinq sujets pesant au moins 10 kg ont été recrutés dans cet essai.

L'analyse de sécurité jusqu'à la semaine 24 a porté sur 60 sujets pesant au moins 6 kg au moment de l'inscription et ayant reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids et de l'âge) et la formulation. Cette analyse a montré que 13 % des sujets ont eu des effets indésirables. Les effets indésirables de grade 1 à 2 rapportés par plus d'un sujet étaient le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (n = 2). Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été signalé. Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 signalées chez plus d'un sujet pesant au moins 6 kg à l'inclusion étaient une diminution du nombre de neutrophiles (n = 5), une diminution du bicarbonate sanguin (n = 3), une augmentation de la lipase (n = 2) et une augmentation du potassium sanguin (n = 2). Ces événements de laboratoire n'ont pas été considérés comme liés au médicament. Les variations de la créatinine sérique médiane étaient similaires à celles observées chez les adultes.

En plus des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation après commercialisation avec un ou plusieurs des composants des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Ces effets ayant été signalés sur la base du volontariat par une population de taille inconnue, il est parfois impossible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Sang et systèmes lymphatiques :** Anémie aplastique, anémie (y compris l'aplasie pure de globules rouges et anémies sévères progressant sur la thérapie), lymphadénopathie, splénomégalie.

**Appareil digestif :** Stomatite.

**Gastrointestinal :** Pancréatite.

**Général :** Faiblesse.

**Troubles hépatobiliaires :** Insuffisance hépatique aiguë, transplantation hépatique *[voir Mises en garde et précautions (4.4)].*

**Hypersensibilité :** Réactions de sensibilisation (y compris l'anaphylaxie), urticaire *[voir Mises en garde et précautions (4.4)].*

**Enquêtes :** Poids augmenté.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Hyperlacémie.

**Musculosquelettique :** Elévation du CPK, Faiblesse musculaire, myalgie, rhabdomyolyse.

**Nerveux :** Paresthésie, neuropathie périphérique, convulsions.

**Psychiatrique :** Anxiété.

**Respiratoire :** Sons respiratoires anormaux / respiration sifflante.

**Peau :** Alopécie, érythème polymorphe. Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (RTE) ont été signalés chez les patients recevant l'abacavir principalement en association avec les médicaments connus pour être associés à SJS et TEN, respectivement. En raison du chevauchement des signes cliniques et des symptômes entre l'hypersensibilité à l'abacavir et SJS et TEN, et la possibilité de sensibilités de drogue multiples dans certains patients, l'abacavir devrait être interrompu et ne pas recommencé dans ces cas.

### 4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique connu pour l'overdose avec le comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement standard de soutien doit être appliqué au besoin.

**Dolutégravir :** Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par dialyse.

**Abacavir :** On ne sait pas si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

**Lamivudine :** Comme une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 h), dialyse péritonéale continue et dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse continue procurerait un bénéfice clinique lors d'un surdosage de lamivudine.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont une association à dose fixe des agents antirétroviraux VIH-1 abacavir, dolutégravir et lamivudine

**Mécanisme d'action :** *Dolutégravir*: le Dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de transfert du brin de l'intégration de l'ADN rétroviral qui est essentielle pour le cycle de replication du VIH. Des analyses biochimiques par transfert de brin utilisant de l'intégrase de VIH-1 recombinante purifiée et un ADN de substrat prétraité ont donné des valeurs de $CI_{50}$ de 2,7 nM et de 12,6 nM.

*Abacavir :* L'abacavir est un analogue nucléoside synthétique carbocyclique. L'abacavir est converti par des enzymes cellulaires en métabolite actif, le carbovir triphosphate (CBV-TP), un analogue du désoxyguanosine-5'-triphosphate (dGTP). Le CBV-TP inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 (RT) en compétition avec le substrat naturel dGTP et son incorporation dans l'ADN viral.

*Lamivudine :* La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. La lamivudine intracellulaire est phosphorylée sur son métabolite actif 5'-triphosphate, lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le mode d'action principal du 3TC-TP est l'inhibition de la RT par terminaison de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléotidique.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

*Abacavir*: Après l'administration orale, l'abacavir est rapidement absorbé et largement distribué. Après administration orale d'une dose unique de 600 mg d'abacavir chez 20 sujets, la $C_{max}$ était de 4,26 ± 1,19 mcg/mL (moyenne ± écart type) et l'ASC∞ était de 11,95 ± 2,51 mcg • heure/mL. La liaison de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 50% et était indépendante de la concentration. Les concentrations totales de radioactivité liées au sang et au plasma sont identiques, démontrant que l'abacavir se répartit facilement dans les érythrocytes. Les voies primaires d'élimination de l'abacavir sont le métabolisme par l'alcool déshydrogénase pour former l'acide 5 '-carboxylique et la glucuronyltransférase pour former le 5'-glucuronide. Dans les essais à dose unique, la demi-vie d'élimination observée (t½) était de 1,54 ± 0,63 heures. Après l'administration intraveineuse, la clairance totale était de 0,80 ± 0,24 L/h/kg (moyenne ± écart-type).

*Dolutégravir:* Après l'administration orale de dolutégravir, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 2 à 3 heures après l'administration. Avec un dosage une fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint dans environ 5 jours avec des rapports d'accumulation moyens pour l'ASC, $C_{max}$ et $C_{24\ h}$ allant de 1,2 à 1,5. Le dolutégravir est un substrat de la glycoprotéine P in vitro. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Le dolutégravir est fortement lié (supérieur ou égal à 98,9%) aux protéines plasmatiques humaines sur la base de données *in vivo* et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique de dolutégravir. Le volume de distribution apparente (Vd / F) après 50 mg d'administration une fois par jour est estimé à 17,4 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population.

Dolutégravir est principalement métabolisé via UGT1A1 avec une certaine contribution de CYP3A. Après une dose orale unique de [$^{14}$C] dolutégravir, 53% de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les selles. Trente et un pour cent de la dose orale totale est excrétée dans l'urine, représentée par un glucuronide éther de dolutégravir (18,9% de la dose totale), un métabolite formé par oxydation au carbone benzylique (3,0% de la dose totale) et son hydrolyse N-désalkylation (3,6% de la dose totale). L'élimination rénale du médicament inchangé était inférieure à 1% de la dose. Le Dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL / F) de 1,0 L/h basée sur les analyses pharmacocinétiques de la population.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé et chez des sujets adultes infectés par le VIH-1. L'exposition au dolutégravir était généralement similaire chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1.

**Tableau 7. Dolutégravir Estimations des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez les adultes infectés par le VIH-1**

| Paramètre | 50 mg une fois par jour Moyenne Geometrique (%CV) |
|---|---|
| $ASC_{(0-24)}$ (mcg•h/mL) | 53,6 (27) |
| $C_{max}$ (mcg/mL) | 3,67 (20) |
| $C_{min}$ (mcg/mL) | 1,11 (46) |

Liquide céphalo-rachidien (LCR)*:* Dans 11 sujets non traités par voie orale sur le dolutégravir à raison de 50 mg par jour plus abacavir / lamivudine, la concentration médiane de dolutégravir dans le LCR était de 18 ng/mL (intervalle: 4 ng/mL à 23,2 ng/mL) 2 a 6 heures post-dose après 2 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie.

*Lamivudine:* Après administration orale, la lamivudine est rapidement absorbée et largement distribuée. Après une administration orale à doses multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant 7 jours à 60 sujets en bonne santé, la $C_{max}$ à l›état d›équilibre ($C_{max,ss}$) était de 2,04 ± 0,54 mcg/mL (moyenne ± écart-type) et l'ASC d'équilibre de 24 heures ($ASC_{24,\ ss}$) était de 8,87 ± 1,83 mcg•heure/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Approximativement 70% d'une dose intraveineuse de lamivudine est récupérée comme médicament inchangé dans l'urine. Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. Chez l'homme, le seul métabolite connu est le métabolite trans-sulfoxyde (environ 5% d'une dose orale après 12 heures). Dans la plupart des essais à dose unique avec prélèvement de plasma jusqu'à 48 ou 72 heures après l'administration, la demi-vie d'élimination moyenne ($t_{½}$) observée était comprise entre 13 et 19 heures. Chez les sujets infectés par le VIH-1, la clairance totale était de 398,5 ± 69,1 ml par minute (moyenne ± ET).

***Effet des aliments sur l'absorption orale :*** Il est peu probable que la nourriture ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de l'abacavir, de la lamivudine et du dolutégravir après l'administration des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.

*Patients pédiatriques :* La pharmacocinétique des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable (abacavir, dolutégravir et lamivudine) et de leurs composants individuels a été évaluée chez des sujets pédiatriques.

Abacavir, dolutégravir et lamivudine : La pharmacocinétique des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine a été évaluée dans le cadre de l'essai IMPAACT 2019. L'exposition plasmatique à l'état d'équilibre aux doses par tranche de poids est résumée dans le tableau 8. Globalement, les expositions à l'abacavir, au dolutégravir et à la lamivudine aux doses recommandées pour les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine se situent

dans les fourchettes d'exposition observées aux doses recommandées pour les produits individuels chez l'adulte et l'enfant. Reportez-vous aux informations de prescription d'EPIVIR, de TIVICAY et de ZIAGEN pour obtenir des informations pharmacocinétiques sur la lamivudine, le dolutégravir et l'abacavir, respectivement, chez les patients pédiatriques.

**Tableau 8. Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez les enfants infectés par le VIH-1 (essai IMPAACT 2019)**

| Médicaments | Bande de poids | Dose[a] d'entités uniques dans les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine ou les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | n | Paramètres pharmacocinétiques Moyenne géométrique (%CV) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ (mcg/mL) | $ASC_{0-24h}$ (mcg·h/mL) | $C_{24h}$ (ng/mL) |
| Abacavir | 6 à < 10 kg | 180 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 7,30 (20) | 17,7 (34) | 3 (128) |
| | 10 à < 14 kg | 240 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 8,36 (44) | 19,8 (51) | 5 (127) |
| | 14 à < 20 kg | 300 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 6,26 (31) | 15,1 (40) | 3 (108) |
| | 20 à < 25 kg | 360 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 6,65 (28) | 17,4 (19) | 4 (85) |
| | ≥ 25 à < 40 kg | 600 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine | 7 | 9,04 (22) | 25,7 (15) | 11 (229) |
| Dolutégravir | 6 à < 10 kg | 15 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 7,40 (28) | 75,9 (34) | 910 (68) |
| | 10 à < 14 kg | 20 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 8,85 (21) | 91,0 (36) | 1220 (77) |
| | 14 à < 20 kg | 25 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 7,04 (17) | 71,4 (23) | 790 (44) |
| | 20 à < 25 kg | 30 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 7,29 (17) | 84,4 (26) | 1350 (95) |
| | ≥ 25 à < 40 kg | 50 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine | 7 | 6,25 (21) | 71,8 (14) | 980 (28) |
| Lamivudine | 6 à < 10 kg | 90 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 2,29 (40) | 10,7 (46) | 55 (39) |
| | 10 à < 14 kg | 120 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 3,55 (19) | 14,2 (24) | 46 (48) |
| | 14 à < 20 kg | 150 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 2,92 (23) | 13,0 (16) | 58 (37) |
| | 20 à < 25 kg | 180 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable | 7 | 2,99 (32) | 14,5 (17) | 60 (18) |
| | ≥ 25 à < 40 kg | 300 mg une fois par jour comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine | 7 | 4,15 (29) | 21,7 (26) | 84 (35) |

%CV, coefficient de variation exprimé en pourcentage.

[a] La biodisponibilité relative des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable est ~1,7 fois supérieure à celle des comprimés d'abacavir, de dolutegravir et de lamivudine.

*Patients gériatriques:* Les analyses de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées d'essais chez l'adulte ont indiqué que l'âge n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du dolutégravir. La pharmacocinétique de l'abacavir ou de la lamivudine n'a pas été étudiée chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

*Patients masculins et féminins :* Il n'existe aucune différence significative ou cliniquement pertinente entre les sexes dans la pharmacocinétique des composants individuels (abacavir ou lamivudine) en fonction des informations disponibles qui ont été analysées pour chacune des composantes individuelles.

*Groupes raciaux :* Il n'existe aucune différence raciale significative ou cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique des composants individuels (abacavir ou lamivudine) basée sur l'information disponible qui a été analysée pour chacun des composants individuels.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

**Carcinogénicité :** *Dolutégravir***:** Des études de cancérogénicité de deux ans chez des souris et des rats ont été réalisées avec du dolutégravir. On a administré aux souris des doses allant jusqu'à 500 mg par kg et on a administré aux rats des doses allant jusqu'à 50 mg par kg. Chez les souris, aucune augmentation significative de l'incidence des néoplasmes liés à la drogue n'a été observée aux doses les plus élevées testées, ce qui a entraîné une exposition de l'ASC du dolutégravir environ 26 fois supérieure à celle des humains à la dose recommandée de 50 mg une fois par jour. Chez les rats, aucune augmentation de l'incidence des néoplasmes liés à la drogue n'a été observée à la dose la plus élevée testée, ce qui a entraîné une exposition 17 fois et 30 fois plus élevée à l'ASC du dolutégravir chez les mâles et les femelles que chez les humains à la dose recommandée de 50 mg une fois par jour.

*Abacavir :* Abacavir a été administré par voie orale à 3 niveaux de dosage pour séparer les groupes de souris et de rats dans les études de carcinogénicité de 2 ans. Les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes et non malignes. Des tumeurs malignes se sont produites dans la glande préputiale des mâles et dans la glande clitoridienne des femelles des deux espèces, et dans le foie des rats femelles. En outre, des tumeurs non malignes se sont également produites dans le foie et la glande thyroïde de rats femelles. Ces observations ont été faites à des expositions systémiques dans la plage de 7 à 28 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 600 mg.

*Lamivudine***:** Des études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez la souris et le rat n'ont montré aucune preuve de potentiel cancérogène à des expositions jusqu'à 12 fois (souris) et 57 fois (rats) de l'exposition humaine à la dose recommandée de 300 mg.

**Mutagénicité :***Dolutégravir***:** Le dolutégravir n'a pas été génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne, le test de lymphome de souris ou dans le test de micronoyau de rongeur *in vivo***.**

*Abacavir :* L'abacavir induit des aberrations chromosomiques à la fois en présence et en absence d'activation métabolique dans une étude cytogénétique *in vitro* chez des lymphocytes humains. L'abacavir était mutagène en l'absence d'activation métabolique, bien qu'il ne soit pas mutagène en présence d'une activation métabolique dans un test de lymphome de souris L5178Y. L'abacavir était clastogène chez les mâles et non clastogène chez les femelles dans un test in vivo de micronoyaux de moelle osseuse de souris. L'abacavir n'a pas été mutagène dans les essais de mutagénicité bactérienne en présence et en l'absence d'activation métabolique.

*Lamivudine :* La lamivudine était mutagène dans un essai de lymphome de souris L5178Y et clastogène dans un essai cytogénétique utilisant des lymphocytes humains cultivés. La lamivudine n'était pas mutagène dans un essai de mutagénicité microbienne, dans un essai de transformation cellulaire *in vitro,* dans un test de micronoyau de rat, dans un test cytogénétique de moelle osseuse de rat, et dans un dosage pour la synthèse d'ADN non programmée dans le foie de rat.

**Troubles de la fertilité :** Le dolutégravir, l'abacavir ou la lamivudine n'affectent pas la fertilité chez les rats à des doses associées à des expositions d'environ 44, 9 ou 112 fois (respectivement) plus élevées que les expositions chez l'homme aux doses de 50 mg, de 600 mg et de 300 mg (respectivement).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau du comprimé :*

Acésulfame de potassium, crospovidone, oxyde ferrique, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, cellulose microcristalline silicifiée, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, permaseal arôme crème de fraise [contient de la maltodextrine, de l'amidon modifié, du propylène glycol] et sucralose,.

*Pelliculage :*

Oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc et dioxyde de titane.

### 6.2 Incompatibilités

San objet

### 6.3 Durée de conservation

Veuillez vous référer à l'emballage extérieur pour connaître la date d'expiration.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au-dessous de 30 °C.

### 6.5 Nature et contenu du recipient

Conteneur PEHD de 90 et 180

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## 7. FABRICANT

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

**8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE :** Août 2023

NDC 59651-690-90

NDC 59651-690-18

TMDA. Reg.No.: TAN 25 HM 0341
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: FDA-HMP-MA-2145
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX/XXXX/XXXX

Aller au Contenu

**NOTICE D'INFORMATION PATIENT**

**"Ablado DT**

**Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable 60 mg/5 mg/30 mg"**

**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 leurs symptômes 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 pour suspension buvable et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable
3. Comment prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation étape par étape


## 1. Qu'est-ce que Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable et dans quel cas est-il utilisé

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont des médicaments délivrés sur ordonnance utilisés pour traiter l'infection par le VIH-1 chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 13,2 livres (6 kg) à moins de 55 livres (25 kg).

Le VIH-1 est le virus qui provoque le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable contiennent les médicaments prescrits abacavir, dolutégravir et lamivudine.

- Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ne doivent pas être utilisés seuls chez les personnes qui présentent une résistance à certains types de médicaments.

On ne sait pas si les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont sûrs et efficaces chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 13,2 livres (6 kg).

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ne sont pas recommandés chez les enfants qui pèsent 55 livres (25 kg) ou plus ou chez les adultes.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable

**Ne prenez pas les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable si vous :**

- avez un certain type de variation génétique appelé l'allèle HLA-B*5701. Votre fournisseur de soins de santé vous fera passer un test de dépistage avant de vous prescrire un traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
- êtes allergiques à l›abacavir, au dolutégravir, à la lamivudine ou à l›un des ingrédients des comprimés d›abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Voir la fin de ce guide de médication pour la liste complète des ingrédients des comprimés d›abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
- prenez du dofétilide. La prise de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et de dofétilide peut provoquer des effets secondaires qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger.
- avez certains problèmes de foie.
- peser 55 livres (25 kg) ou plus.

**Avant de prendre les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, informez votre fournisseur de santé de toutes vos affection médicales, y compris si vous:**

- avez été testé et savez si vous avez ou non une variation génétique particulière appelée HLA-B*5701.
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie, y compris une infection par le virus de l'hépatite B ou C.
- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes cardiaques, vous fumez ou vous souffrez de maladies qui augmentent le risque de maladie cardiaque, comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou le diabète.
- buvez de l'alcool ou prendre des médicaments qui contiennent de l'alcool.

**Informez votre fournisseur de soins de tous les médicaments que vous prenez,** y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les compléments alimentaires à base de plantes. Certains médicaments interagissent avec comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Conservez une liste de vos médicaments pour la montrer à votre fournisseur de soins et à votre pharmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

- Vous pouvez demander à votre fournisseur de soins ou à votre pharmacien une liste des médicaments qui interagissent avec les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
- **Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en parler à votre fournisseur de soins.** Votre fournisseur de soins de santé peut vous dire s'il est sûr de prendre comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable avec d'autres médicaments.

**Conduite et utilisation de machines**

**Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable peuvent vous donner des vertiges** et avoir d'autres effets secondaires qui vous rendent moins vigilant.

→ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines** si vous n'êtes pas sûr que votre vigilance n'a pas été affectée.

## 3. Comment prendre Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable

- **Prenez les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable exactement comme votre fournisseur de santé vous l'a indiqué.**
- Ne modifiez pas votre dose, ne changez pas de médicament et n'arrêtez pas de prendre de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sans en parler d'abord à votre fournisseur de soins.
- **Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine ne sont pas les mêmes que les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et ne peuvent être substitués les uns aux autres. Vérifiez que vous recevez la forme posologique correcte chaque fois que votre ordonnance ou celle de votre enfant est remplie afin d'éviter d'utiliser le mauvais médicament.**
- Le fournisseur de soins de santé de votre enfant prescrira les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable en fonction du poids de votre enfant.
- Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent être dispersés dans l'eau potable.
- Ne pas mâcher, couper ou écraser les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
- Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments contenant de l'aluminium, du magnésium ou des médicaments tamponnés, les comprimés d'Abacavir, de Dolutégravir et de Lamivudine pour suspension buvable doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments.
- Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium, ou des suppléments multivitaminés contenant du fer ou du calcium, par voie orale pendant le traitement avec comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable :
  - Si vous prenez des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable avec de la nourriture, vous pouvez prendre ces compléments en même temps que vous prenez des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
  - Si vous ne prenez pas de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable avec de la nourriture, prenez les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces suppléments.
- Si vous oubliez une dose de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou prenez plus que ce que votre fournisseur de soins de santé vous dit de prendre.
- Restez sous la surveillance d'un fournisseur de santé pendant le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
- Ne soyez pas à court de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre stock commence à s'épuiser, demandez-en plus à votre fournisseur de soins ou à votre pharmacie.

- Si vous prenez trop de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous avez des questions sur la façon de préparer ou d'administrer la dose prescrite des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Effets indésirables éventuels**

**Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable peuvent provoquer des effets secondaires graves, notamment :**

- **Voir "Quelle est l'information la plus importante que je dois savoir sur les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ?"**
- **Problèmes de foie.** Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent avoir un risque accru de développer des changements nouveaux ou d'aggraver certains tests de la fonction hépatique pendant le traitement par comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, sont également survenus avec comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable chez des personnes sans antécédents de maladie hépatique ou autres facteurs de risque. Une insuffisance hépatique entraînant une transplantation du foie a également été signalée avec comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Votre fournisseur de soins peut effectuer des analyses de sang pour vérifier votre foie. **Appelez immédiatement votre fournisseur de soins si vous présentez l'un des signes ou symptômes de problèmes hépatiques énumérés ci-dessous.**

| | |
|---|---|
| o votre peau ou la partie blanche de vos yeux devient jaune (jaunisse) | o perte d'appétit |
| o urine foncée ou "couleur thé | o nausée ou vomissement |
| o selles de couleur claire (défécation) | o une douleur, une courbature ou une sensibilité sur le côté droit de la région de l'estomac |

**Trop d'acide lactique dans le sang (acidose lactique).** Un excès d'acide lactique est une urgence médicale grave qui peut entraîner la mort. **Appelez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous présentez l'un des symptômes suivants qui pourraient être des signes d'acidose lactique :**

| | |
|---|---|
| o vous vous sentez très faible ou fatigué | o vous avez froid, surtout dans les bras et les jambes |
| o douleur musculaire inhabituelle (non normale) | o vous avez des vertiges ou des étourdissements |
| o difficulté à respirer | o vous avez un rythme cardiaque rapide ou irrégulier |
| o douleurs d'estomac avec nausées et vomissements | |

- L'**acidose lactique peut également entraîner de graves problèmes de foie,** qui peuvent conduire à la mort. Votre foie peut devenir gros (hépatomégalie) et vous pouvez développer de la graisse dans votre foie (stéatose). **Appelez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes de problèmes hépatiques énumérés ci-dessus dans la rubrique "Problèmes hépatiques".**
- **Vous êtes plus susceptible de souffrir d'acidose lactique ou de graves problèmes de foie si vous êtes une femme ou si vous êtes très en surpoids (obèse).**
- Des **changements dans votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire)** peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui étaient cachées dans votre corps depuis longtemps. Informez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.
- **Crise cardiaque.** Certains médicaments contre le VIH-1, dont comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, peuvent augmenter votre risque de crise cardiaque.
- **Les effets secondaires les plus courants de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine sont les suivants :**

| | | |
|---|---|---|
| o difficulté à dormir | o mal de tête | o fatigue |

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.

**5. Comment conserver Comprimés d'abacavir, dolutégravir et lamivudine pour suspension buvable**

- Conservez les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable à une température inférieure à 30 °C dans le flacon d'origine. Gardez le flacon bien fermé et protégez-le de l'humidité.
- Le flacon de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable contient un sachet déshydratant pour aider à garder votre médicament au sec (le protéger de l'humidité). Ne retirez pas le sachet de déshydratant de la bouteille.

**Gardez les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, ainsi que tous les médicaments, hors de portée des enfants.**

Si vous avez des questions sur la façon de préparer ou d'administrer la dose prescrite des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Quels sont les ingrédients des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable ?**

**Principes actifs** : sulfate d'abacavir, dolutégravir sodique et lamivudine

**Ingrédients inactifs** : acésulfame de potassium, crospovidone, oxyde ferrique, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, cellulose microcristalline silicifiée, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, permaseal arôme crème de fraise [contient de la maltodextrine, de l'amidon modifié, du propylène glycol] et sucralose,.

L'enrobage des comprimés contient : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc et dioxyde de titane.

**A quoi ressemblent les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et contenu de l'emballage ?**

Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable sont de couleur rose, de forme ovale, aromatisés à la crème de fraise, biconvexes, recouverts d'un film, portant l'inscription «ADL» sur une face et neutres sur l'autre, et sont exempts de défauts physiques et de délamination.

Flacon contenant 90 ou 180 **comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable**

**7. Instructions d'utilisation étape par étape**

**Informations importantes à connaître avant d'administrer des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable**

- Donnez les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable en suivant exactement les instructions de votre médecin.
- **Chaque fois que vous recevez l'ordonnance de votre enfant, vérifiez sur le flacon que vous avez bien reçu des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable. Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine ne sont pas les mêmes que les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable et ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre.** Contactez votre pharmacien ou votre médecin si vous n'avez pas reçu la forme posologique correcte.
- Ne mâchez **pas** , ne coupez pas, n'écrasez **pas** et n'avalez **pas** entiers les comprimés pour suspension buvable.
- Si vous oubliez d'administrer une dose de comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable, administrez-la dès que vous vous en apercevez. N'administrez pas deux doses en même temps ou une quantité supérieure à celle prescrite par votre médecin.
- Si votre enfant ne prend pas ou ne peut pas prendre la dose complète, appelez votre médecin.
- Si vous administrez une trop grande quantité d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine, obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence.

**Fourniture non incluse dans le pack :**

- Gobelet doseur
- Seringue orale

Si votre enfant ne peut pas utiliser un gobelet doseur, vous aurez **peut-être besoin d'une seringue orale** pour lui administrer le médicament. Demandez conseil à votre médecin sur la taille de la seringue orale à utiliser pour administrer les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable.

**Vous aurez également besoin de :**

- Eau potable propre.
- Une cuillère à café (pour mesurer l'eau)
- Une petite tasse (pour y mettre les comprimés et l'eau)

**Préparation de l'administration des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable**

**Étape 1. Versez de l›eau**

- Versez de l'eau potable dans le gobelet.
- Si la dose de votre enfant est de 3 comprimés, utilisez 3 cuillères à café d'eau. Si la dose de votre enfant est de 4, 5 ou 6 comprimés, utilisez 4 cuillères à café d'eau.

**Utilisez uniquement de l'eau potable.**

**N'utilisez pas** d'autres boissons ou aliments pour préparer la dose.

**Les comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable doivent être dispersés dans de l'eau potable avant d'être donnés à votre enfant.**

**Étape 2. Préparer le médicament**

- Ajoutez le nombre prescrit de comprimés à l'eau.
- Faites tourner la tasse doucement pendant 1 à 2 minutes pour disperser le(s) comprimé(s). Le médicament se trouble. Veillez à ne pas renverser le médicament.
- Vérifiez que le médicament est prêt. S'il y a des morceaux de comprimés, faites tourner la tasse jusqu'à ce qu'ils disparaissent.

Si vous renversez une partie du médicament, nettoyez.

Jetez le reste du médicament préparé et préparez une nouvelle dose.

**Vous devez administrer la dose de médicament dans les 30 minutes qui suivent la préparation de la dose.** Si cela fait plus de 30 minutes, éliminez toute la dose contenue dans la tasse avec de l'eau et préparez une nouvelle dose de médicament.

**Administration des comprimés d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable**

**Étape 3. Donner le médicament**

**En utilisant une petite tasse**

- Veillez à ce que l'enfant soit en position verticale. Donnez à l'enfant tous les médicaments préparés.
- Ajoutez encore trois cuillères à café ou moins d'eau potable dans la tasse, faites tourner et donnez le tout à l'enfant.
- **Répétez l'opération s'il reste du médicament dans le gobelet afin de vous assurer que l'enfant reçoit la dose complète.**

**Utilisation d'une seringue orale**

- Placez l'embout de la seringue orale dans le médicament préparé et aspirez tout le médicament dans la seringue orale en tirant le piston vers le haut.
- Placez l'embout de la seringue orale contre l'intérieur de la joue de l'enfant. Appuyez doucement sur le piston pour administrer la dose lentement.
- Ajoutez encore trois cuillères à café ou moins d'eau potable dans la tasse et faites tourner. Aspirez le reste du médicament dans la seringue orale et donnez le tout à l'enfant.
- **Répétez l'opération s'il reste du médicament dans la seringue orale pour vous assurer que l'enfant reçoit la dose complète.**

Laissez le temps au médicament d'être avalé.

**Nettoyage des éléments de dosage**

**Étape 4. Nettoyez les doseurs que vous avez utilisés pour administrer les comprimés d›abacavir, de dolutégravir et de lamivudine pour suspension buvable**

- Lavez tous les éléments de dosage avec de l'eau.
- **Si vous utilisez une seringue orale, retirez le piston de la seringue et lavez les parties de la seringue séparément dans de l'eau. Laissez les pièces sécher complètement avant de les remonter et de les ranger.**
- Toutes les parties doivent être nettoyées avant de préparer la dose suivante.

**Signalement des effets secondaires**

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

"Si vous remarquez un (des) effet(s) secondaire(s) à l'utilisation de ce médicament, veuillez le(s) signaler immédiatement par internet à l'adresse suivante: pharmacovigilance@aurobindo.com".

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**
**Aurobindo Pharma Limited,**
Hyderabad, Telangana State, Inde.

**Fabriqué par**
APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District, Andhra Pradesh, INDE

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**"Ablado DT**

**Comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina de 60mg/5mg/30mg"**

*Seguir para Contenidos*

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICOS

Ablado DT (Comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina de 60mg/5mg/30mg)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene abacavir sulfato USP equivalente a 60 mg de abacavir 60 mg, dolutegravir sódico equivalente a 5 mg de dolutegravir y 30 mg de lamivudina USP.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película para suspensión oral.

Los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina son de color rosa, de forma ovalada, tienen sabor a crema de frutilla, son bicóncavos y recubiertos, y presentan la leyenda "ADL" de un solo lado. Los comprimidos no presentan defectos físicos ni delaminaciones.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina están indicados para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores a 3 meses y que pesan entre 6 y 25 kg infectados por el VIH-1.

**Limitaciones al uso:** No se recomienda el uso de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina para pacientes que tienen resistencia asociada a sustituciones de integrasa o resistencia clínicamente sospechada a inhibidores de la transferencia de cadena de integrasa (INSTI) porque la dosis de dolutegravir en abacavir, dolutegravir y lamivudina en tabletas comprimidos para suspensión oral es insuficiente en estas subpoblaciones. Consulte la información de prescripción completa de dolutegravir.

### 4.2 Posología y forma de administración

**Posología**

Abacavir, dolutegravir y lamivudina como combinación fija están disponibles en dos formas farmacéuticas. **No intercambie los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina y los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina en una base de miligramos por miligramo debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos para el componente dolutegravir** *[consulte Advertencias y precauciones (4.4)]***.**

Debido a que los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina son de dosis fija y la dosis de los componentes individuales no se puede ajustar, esto puede llevar a una dosis inferior a la óptima para pacientes que pesan ≥ 25 kg. Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina no se recomiendan en pacientes que pesen 25 kg o más.

**Dosis recomendada para adultos**

No utilice los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina para adultos porque puede dar como resultado una dosis inferior a la óptima.

**Dosis recomendadas e instrucciones de administración para pacientes pediátricos que pesan más de 6 kg**

La dosis recomendada para pacientes pediátricos varía según el peso, como se muestra en la Tabla 1, que se encuentra a continuación.

**Tabla 1. Dosis recomendad para pacientes pediátricos de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina**

| Peso corporal | Cantidad de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina [a] | Dosis diaria total |
|---|---|---|
| **6 kg a < 10 kg** | 3 comprimidos una vez por día | 180 mg de abacavir, 15 mg de dolutegravir y 90 mg de lamivudina una vez por día |
| **10 kg a < 14 kg** | 4 comprimidos una vez por día | 240 mg de abacavir, 20 mg de dolutegravir y 120 mg de lamivudina una vez por día |
| **14 kg a < 20 kg** | 5 comprimidos una vez por día | 300 mg de abacavir, 25 mg de dolutegravir y150 mg de lamivudina una vez por día |
| **20 kg a < 25 kg** | 6 comprimidos una vez por día | 360 mg de abacavir, 30 mg de dolutegravir y 180 mg de lamivudina una vez por día |
| **≥ 25 kg** | No se recomienda | |

[a] Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina son una combinación de productos de dosis fija que contienen 60 mg de abacavir, 5 mg de dolutegravir y 30 mg de lamivudina.

Administre los comprimidos para suspensión oral de **abacavir, dolutegravir y lamivudina** con o sin alimentos. Indique a los pacientes (o indique a sus cuidadores) que **disuelvan completamente los comprimidos para suspensión oral en 20 ml de agua potable** (si usa 4, 5 o 6 comprimidos para suspensión oral) **o 15 ml** (si usa 3 comprimidos para suspensión oral) en una taza pequeña. Agite la suspensión para que no queden grumos. Después de la dispersión completa, administre la suspensión oral dentro de los 30 minutos posteriores a la mezcla. No trague las tabletas para suspensión oral enteras ni las mastique, corte ni triture.

Para los niños que no pueden usar una taza pequeña, se puede usar una jeringuilla de tamaño apropiado para administrar la suspensión oral.

**Recomendaciones de dosificación con ciertos medicamentos concomitantes**

La dosis de dolutegravir en comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina (5 mg) es insuficiente cuando se coadministra con los medicamentos enumerados en la Tabla 2 que pueden disminuir las concentraciones de dolutegravir. Se recomienda el siguiente régimen de dosificación de dolutegravir.

**Table a. Recomendaciones de dosificación para los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina para suspensión oral con medicamentos coadministrados**

| Medicamentos coadministrados | Recomendación para la dosis |
|---|---|

| | |
|---|---|
| **Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepina o rifampin** | En el caso de pacientes pediátricos que **pesan entre 6 kg y < 25** kg, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir basada en el peso separada por 2 horas de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina**.**<br>• 6 a < 10 kg: administrar una dosis adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 1½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 10 a < 14 kg: administrar una dosis adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 14 a < 20 kg: administrar una dosis adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, y<br>• 20 a < 25 kg: administrar una dosis adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 3 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. |

**No se recomienda por falta de ajuste de dosis**

Debido a que los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina son de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, no se las recomienda en los siguientes casos:

- pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y pacientes pediátricos con un grado similar de insuficiencia renal según una evaluación de la función renal apropiada para la edad. No hay datos disponibles sobre el uso de lamivudina, un componente de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.
- pacientes con insuficiencia hepática leve. Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave [*ver Contraindicaciones (4.3)*].

**Forma de administración**

Vía oral

**4.3 Contraindicaciones**

Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina se encuentran contraindicados para pacientes con las siguientes características:

- pacientes que tienen un alelo HLA-B*5701 *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*;
- pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad al abacavir, al dolutegravir *[Ver Advertencias y precauciones (4.4)]* o a la lamivudina;
- pacientes que reciben dofetilida debido al potencial de aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y al riesgo de eventos graves o potencialmente mortales con el uso concomitante de dolutegravir *[ver Interacciones con medicamentos (4.5)]*, y
- pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

La hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes está incluida en la sección 6.1.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales**

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad debido al uso de abacavir o dolutegravir, componentes de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

***Abacavir:*** Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales con regímenes que contienen abacavir.

Las reacciones de hipersensibilidad a abacavir han incluido insuficiencia multiorgánica y anafilaxia y, por lo general, tuvieron lugar dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir (la media del tiempo de aparición fue de 9 días); aunque se han producido reacciones de hipersensibilidad a abacavir en cualquier momento durante el tratamiento **(***ver Efectos no deseados (4.8)***).** Los pacientes que portan el alelo HLA-B*5701 tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad a abacavir; aunque, los pacientes que no portan el alelo HLA-B*5701 también han desarrollado reacciones de hipersensibilidad. Se informó hipersensibilidad al abacavir en aproximadamente 206 (8 %) de 2.670 pacientes en 9 ensayos clínicos con productos que contienen abacavir en los que no se realizó la detección del alelo HLA-B*5701. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad sospechadas a abacavir en ensayos clínicos fue del 1% cuando se excluyó a los sujetos portadores del alelo HLA-B*5701.

En el caso de cualquier paciente que recibe tratamiento con abacavir, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad debe seguir siendo la base de la toma de decisiones clínicas.

Debido al potencial de reacciones de hipersensibilidad severas, graves y posiblemente mortales con abacavir:

- Se debe hacer el análisis a todos los pacientes a fin de detector si son portadores del alelo HLA-B*5701 antes de comenzar el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, o antes de recomenzar el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, a menos que los pacientes cuenten con un análisis anterior documentado para detectar el alelo HLA-B*5701.
- Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina se encuentran contraindicados para pacientes con reacciones de hipersensibilidad previa al abacavir y para pacientes que son portadores del alelo HLA-B*5701.
- Antes de comenzar con el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, revise el historial médico del paciente para detectar una exposición previa a cualquier producto que contenga abacavir. NUNCA reinicie el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina o con cualquier otro producto que contenga abacavir después de una reacción de hipersensibilidad al abacavir, independientemente de si el paciente es portador del alelo HLA-B*5701 o no.
- Para reducir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, con independencia de si el paciente es portador del alelo HLA-B*5701 o no, suspenda de forma inmediata el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina si hay una sospecha de una reacción de hipersensibilidad, incluso cuando sean posibles otros diagnósticos (por ejemplo, enfermedades respiratorias de inicio agudo, como como neumonía, bronquitis, faringitis o gripe, gastroenteritis, o reacciones a otros medicamentos). Se debe controlar el estado clínico, incluida la química hepática, y se debe iniciar el tratamiento adecuado.
- Si no se puede descartar una reacción de hipersensibilidad, no reinicie el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina ni con ningún otro producto que contenga abacavir porque pueden tener lugar síntomas más graves, que pueden incluir hipotensión potencialmente mortal y la muerte, en cuestión de horas.
- Clínicamente, no es posible determinar si una reacción de hipersensibilidad a los comprimidos para solución oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina sería causada por el abacavir o el dolutegravir. Por lo tanto, nunca reinicie el tratamiento con los comprimidos para solución oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina o con cualquier otro producto que contenga abacavir o dolutegravir en pacientes que hayan suspendido el tratamiento con los comprimidos para solución oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina debido a una reacción de hipersensibilidad.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. En raras ocasiones, los pacientes que han suspendido el tratamiento con abacavir por motivos distintos a los síntomas de hipersensibilidad también han experimentado reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Por lo tanto, se recomienda la reintroducción de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, o de cualquier otro producto que contenga abacavir, sólo si se puede acceder fácilmente a atención médica.

**Dolutegravir:** Se han informado reacciones de hipersensibilidad que se caracterizaron por erupción cutánea, signos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluida la lesión hepática. Los eventos se informaron en <1 % de los sujetos que recibieron dolutegravir en los ensayos clínicos de fase 3. Suspenda de inmediato los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y otros agentes sospechosos si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluidos, entre otros, sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la piel, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar). Se debe controlar el estado clínico, incluidas las aminotransferasas hepáticas, y se debe iniciar el tratamiento adecuado. El retraso de la interrupción del tratamiento con inmediato los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede provocar una reacción potencialmente mortal.

Clínicamente, no es posible determinar si una reacción de hipersensibilidad con inmediato los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina sería causada por el abacavir o el dolutegravir. Por lo tanto, nunca reinicie el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina o con cualquier otro producto que contenga abacavir o dolutegravir en pacientes que hayan suspendido el tratamiento con inmediato los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina debido a una reacción de hipersensibilidad.

**Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB: aparición de VHB resistente a la lamivudina y riesgo de exacerbaciones del VHB postratamiento**

A todos los pacientes con VIH-1 se les debe realizar una prueba para detectar la presencia de VHB antes o al iniciar el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

**Aparición de VHB resistente a la lamivudina:** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la lamivudina para el tratamiento de la VHB crónica en sujetos con doble infección por VHB y VIH-1. Se ha notificado la aparición de variantes del VHB asociadas con una resistencia a la lamivudina en sujetos infectados por VIH-1 que han recibido tratamientos antirretrovirales que contienen lamivudina en presencia de infección concurrente por el VHB. Si se toma la decisión de administrar comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina a pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la VHB crónica; de lo contrario, considere un tratamiento alternativo.

**Exacerbaciones agudas graves de la VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB:** Se han notificado exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que han descontinuado los medicamentos que contienen lamivudina, y pueden ocurrir con la discontinuación de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que interrumpen el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Si corresponde, se debe iniciar una terapia anti-VHB, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación e insuficiencia hepática.

**Hepatotoxicidad**

Se han informado eventos adversos hepáticos en pacientes que reciben un tratamiento que contiene dolutegravir *[ver Efectos no deseados (4.8)].* Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas con el uso de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina *[ver Efectos no deseados (4.8)].* En algunos casos, los aumentos en las transaminasas fueron consistentes con el síndrome de reconstitución inmune o la reactivación de la hepatitis B, particularmente en el contexto donde se retiró la terapia anti-hepatitis. También se han notificado casos de toxicidad hepática, incluidos niveles elevados de bioquímica hepática en suero, hepatitis e insuficiencia hepática aguda, en pacientes, incluidos pacientes pediátricos que reciben un régimen que contiene dolutegravir y que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se ha informado de lesión hepática inducida por fármacos que condujo a un trasplante de hígado con abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se recomienda monitorizar la hepatotoxicidad.

**Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis**

Se han notificado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluidos abacavir y lamivudina (componentes de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina). La mayoría de estos casos han sido en mujeres. El sexo femenino y la obesidad pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis en pacientes tratados con análogos de nucleósidos antirretrovirales. El tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada, que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas.

**Toxicidad embriofetal**

Un estudio observacional en curso mostró una asociación entre el dolutegravir y un aumento en el riesgo de defectos del tubo neural cuando se administró dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo.

**Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones con otros medicamentos**

El uso concomitante de tabletas para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y otros medicamentos puede provocar interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar *[ver Contraindicaciones (4.3), Interacciones con otros medicamentos (4.5)]***:**

- Pérdida del efecto terapéutico de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y posible desarrollo de resistencias.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones de medicamentos concomitantes.

Ver la Tabla 6 para conocer los pasos para prevenir o controlar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y controle los efectos secundarios asociados con los medicamentos concomitantes.

**Síndrome de reconstitución inmune**

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, que incluye comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium***,** citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [PCP] o tuberculosis), que pueden necesitar más evaluación y tratamiento.

También se han informado trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré, hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Las diferentes formulaciones no son intercambiables**

Los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina y los comprimidos tabletas para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina no son bioequivalentes y no son intercambiables en términos de miligramos por miligramo. Si un paciente pediátrico cambia de los comprimidos para suspensión oral a los comprimidos, se debe ajustar la dosis. La dosificación incorrecta de una formulación determinada puede resultar en una dosis insuficiente y pérdida del efecto terapéutico y posible desarrollo de resistencia o posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a una mayor exposición a los componentes individuales.

**Infarto de miocardio**

Varios estudios epidemiológicos observacionales prospectivos han informado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto de miocardio (IM). Los metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados no han observado un riesgo excesivo de IM en los sujetos tratados con abacavir en comparación

con los sujetos de control. Hasta la fecha, no existe ningún mecanismo biológico establecido que explique un posible aumento del riesgo. En conjunto, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia; por lo tanto, la evidencia de una relación causal entre abacavir y el riesgo de IM no es concluyente.

Como precaución, se debe considerar el riesgo subyacente de enfermedad coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluido el abacavir, y se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

**Uso pediátrico**

Los datos clínicos que respaldan el uso de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina en pacientes pediátricos con infección por VIH-1 de al menos 3 meses de edad y que pesen al menos 6 kg se derivan de los siguientes ensayos pediátricos realizados previamente con comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina y comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir o los componentes individuales:

- La seguridad, la farmacocinética y la actividad antiviral (eficacia) de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina se establecieron a través de un ensayo clínico multicéntrico abierto (IMPAACT 2019), en el que sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, con o sin tratamiento previo, menores de 12 años y que pesaban al menos 6 kg hasta menos de 40 kg fueron tratados con comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina o comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina *[ver Reacciones adversas (4.8)]*.
- La seguridad y eficacia de abacavir y lamivudina una vez al día se establecieron con un ensayo multicéntrico aleatorizado (ARROW [COL105677]) en sujetos infectados por VIH-1, sin tratamiento previo, de 3 meses a 17 años, con un régimen de primera línea que contenía abacavir y lamivudina, usando la combinación de lamivudina y abacavir o abacavir y lamivudina en dosis fijas *[consulte Efectos no deseados (4.8)]*.
- La seguridad, la farmacocinética y la actividad antiviral (eficacia) de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina se establecieron a través de un ensayo clínico en curso, abierto, multicéntrico y de búsqueda de dosis (IMPAACT P1093), en el que sujetos pediátricos y adolescentes infectados con VIH-1, con o sin tratamiento previo, sin INSTI, de 4 semanas a < 18 años y con un peso de al menos 3 kg fueron tratados con dolutegravir más una terapia de base optimizada *[ver Efectos no deseados (4.8)]*.
- Se evaluaron más datos farmacocinéticos en 2 sub-estudios farmacocinéticos en ODYSSEY, un ensayo abierto, aleatorizado y de no inferioridad en curso para evaluar la seguridad, la eficacia y los parámetros farmacocinéticos de dolutegravir más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) (principalmente abacavir y lamivudina) en comparación con la atención estándar en sujetos pediátricos menores de 18 años infectados por VIH-1.

En general, el perfil de seguridad y eficacia de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina en pacientes pediátricos es comparable al observado en adultos. No hay datos disponibles sobre el uso de lamivudina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. La seguridad y eficacia de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 3 meses o que pesen menos de 6 kg.

**Pacientes con insuficiencia renal**

Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina no se recomiendan para pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y pacientes pediátricos con un grado similar de insuficiencia renal basada en una evaluación apropiada para la edad de la función renal porque los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina son una combinación de dosis fija y la dosificación de los componentes individuales no se puede ajustar. Si se requiere una reducción de la dosis de lamivudina, un componente de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, para pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y en pacientes pediátricos con un grado similar de insuficiencia renal basada en una evaluación de la función renal apropiada para la edad, entonces se deben utilizar componentes individuales.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben abacavir, dolutegravir y lamivudina pueden experimentar una exposición a lamivudina (área bajo la curva, AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina de ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorios que comparen abacavir, dolutegravir y lamivudina con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. Además, no hay datos disponibles sobre el uso de lamivudina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas a lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidades hematológicas (neutropenia y anemia), aunque las interrupciones debido a neutropenia o anemia ocurrieron en < 1 % de los sujetos.

Se debe controlar a los pacientes con un aclaramiento sostenido de creatinina entre 30 y 49 ml/min o los pacientes pediátricos con un grado similar de insuficiencia renal basado en una evaluación de la función renal apropiada para la edad que reciben comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina suspensión oral para detectar toxicidades hematológicas. Si se desarrolla neutropenia o anemia nueva o anemia que empeora, se recomienda ajustar la dosis de lamivudina, según la información de prescripción de lamivudina. Si se indica ajustar la dosis de lamivudina, se debe suspender la administración de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y se deben utilizar los componentes individuales para construir el régimen de tratamiento.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina son una combinación de dosis fija y la dosis de los componentes individuales no se puede ajustar. Si se requiere una reducción de la dosis de abacavir, un componente de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación A de Child-Pugh), se deben utilizar los componentes individuales.

No se han establecido la seguridad, la eficacia y las propiedades farmacocinéticas del abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de Child-Pugh) o grave (puntuación C de Child-Pugh); por lo tanto, los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina están contraindicadas en estos pacientes *[ver Contraindicaciones (4.3)]*.

**4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción**

**Efecto del dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes**

*In vitro*, el dolutegravir inhibió el transportador renal de cationes orgánicos (OCT) 2 ($IC_{50}$= 1,93 microM) y el transportador de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE) 1 ($IC_{50}$ = 6,34 microM). *In vivo*, el dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina al inhibir el OCT2 y potencialmente el MATE1. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos eliminados mediante el OCT2 o el MATE 1(dofetilida, dalfampridina y metformina) *[ver Contraindicaciones (4.3)]*.

*In vitro*, el dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2,12 microM) y el OAT3 ($IC_{50}$ = 1,97 microM). Sin embargo, *in vivo*, el dolutegravir no alteró las concentraciones de plasma del tenofovir o p-aminohipurato, sustratos del OAT1 y del OAT3.

*In vitro*, el dolutegravir no inhibió ($IC_{50}$ > 50 microM) lo siguiente:

citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, difosfato de uridina (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT)1A1, UGT2B7, glicoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba exportadora de sales biliares (BSEP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATPIB3, OCTI o proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP)2 o MRP4. *In vitro*, el dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4. Según estos datos y los resultados de los ensayos de interacción farmacológica, no se espera que el dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En ensayos de interacción farmacológica, el dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirinas y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol. Al comparar los estudios con datos farmacocinéticos históricos para cada fármaco que interactúa, el dolutegravir no pareció afectar la farmacocinética de los siguientes fármacos: atazanavir,

darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir y boceprevir.

**Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir**

UGT1A1 metaboliza el dolutegravir con cierta contribución de CYP3A. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP y P-gp *in vitro.* Los medicamentos que inducen esas enzimas y transportadores pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y también pueden reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben estas enzimas puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir.

La etravirina redujo de forma significative las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de la etravirina fue mitigado por la coadministración de lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir (Tabla 6).

*In vitro***,** dolutegravir no fue un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, la rilpivirina, el tenofovir, el boceprevir, el daclatasvir, la prednisona, la rifabutina y el omeprazol no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de dolutegravir.

**Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas**

No se realizaron ensayos de interacción entre medicamentos con los comprimidos combinados de dosis fija de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

A continuación, se proporciona información sobre posibles interacciones farmacológicas con los componentes individuales de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Estas recomendaciones se basan en ensayos de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y la posibilidad de eventos adversos graves o pérdida de eficacia *[ver Contraindicaciones (4.3)]***.**

**Tabla 6. Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas para el dolutegravir: se pueden recomendar modificaciones en la dosis según los ensayos de interacciones farmacológicas o las interacciones previstas**

| Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco | Efecto en la concentración | Comentario clínico |
|---|---|---|
| **HIV-1 Agentes antivirales** | | |
| **Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido:** Etravirina | ↓ Dolutegravir | No se recomienda el uso de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina con etravirina sin una administración conjunta de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir. |
| **Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido:** Efavirenz | ↓ Dolutegravir | En el caso de pacientes pediátricos que **pesan entre 6 kg y < 25** kg, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir basada en el peso separada por 2 horas de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.<br>• 6 a < 10 kg: administrar una dosis adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 1½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 10 a < 14 kg: administrar una dosis adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 14 a < 20 kg: administrar una dosis adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, y<br>• 20 a < 25 kg: administrar una dosis adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 3 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. |
| **Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido:** Nevirapina | ↓ Dolutegravir | Evitar la administración conjunta con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, ya que no hay datos suficientes para hacer una recomendación acerca de la dosis. |
| **Inhibidor de la proteasa:** Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir | En el caso de pacientes pediátricos que **pesan entre 6 kg y < 25** kg, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir basada en el peso separada por 2 horas de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.<br>• 6 a < 10 kg: administrar una dosis adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 1½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 10 a < 14 kg: administrar una dosis adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 14 a < 20 kg: administrar una dosis adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, y<br>• 20 a < 25 kg: administrar una dosis adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 3 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. |
| **Otros agentes** | | |
| **Antiarrítmico:** Dofetilida | ↑ Dofetilida | La administración conjunta con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina se encuentra contraindicada *[ver Contraindicaciones (4.3)]***.** |
| **Bloqueante de canales de potasio:** Dalfampridina | ↑ Dalfampridina | Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de sufrir convulsiones. Se deberían considerar los beneficios potenciales de tomar dalfampridina de forma concurrente con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina contra el riesgo de que estos pacientes puedan sufrir convulsiones. |

| | | |
|---|---|---|
| Carbamazepina | ↓ Dolutegravir | En el caso de pacientes pediátricos que **pesan entre 6 kg y < 25** kg, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir basada en el peso separada por 2 horas de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.<br>• 6 a < 10 kg: administrar una dosis adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 1½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 10 a < 14 kg: administrar una dosis adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 14 a < 20 kg: administrar una dosis adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, y<br>• 20 a < 25 kg: administrar una dosis adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 3 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. |
| Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital<br>Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) | ↓ Dolutegravir | Evitar la administración conjunta con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, ya que no hay datos suficientes para hacer una recomendación acerca de la dosis. |
| **Medicamentos que contengan cationes polivalentes (por ejemplo, Mg o Al):**<br>Antiácidos[a] o laxantes que contienen cationes<br>Sucralfato<br>Medicamentos atenuados | ↓ Dolutegravir | Administre los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de tomar los medicamentos que contengan cationes polivalentes. |
| **Suplementos orales de hierro o calcio, incluidas las multivitaminas que incluyan hierro o calcio** | ↓ Dolutegravir | Cuando se toma con alimentos, se puede tomar al mismo tiempo los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y los suplementos o las multivitaminas que incluyan hierro o calcio. En condiciones de ayuno, los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina deben tomarse 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan hierro o calcio. |
| Metformina | ↑ Metformina | Consulte la información de prescripción de metformina para evaluar el beneficio y el riesgo del uso concomitante de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y metformina. |
| Rifampicina | ↓ Dolutegravir | En el caso de pacientes pediátricos que **pesan entre 6 kg y < 25** kg, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir basada en el peso separada por 12 horas de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.<br>• 6 a < 10 kg: administrar una dosis adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 1½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 10 a < 14 kg: administrar una dosis adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina;<br>• 14 a < 20 kg: administrar una dosis adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 2½ comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, y<br>• 20 a < 25 kg: administrar una dosis adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos para suspensión oral de 5 mg de dolutegravir o 3 comprimidos para suspensión oral de 10 mg), 12 horas después de haber administrado los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. |

***Metadona:*** *Abacavir:* En un ensayo de 11 sujetos infectados por VIH-1 que recibieron terapia de mantenimiento con metadona con 600 mg de abacavir dos veces al día (el doble de la dosis actualmente recomendada), el aclaramiento oral de metadona aumentó. Esta alteración no dará lugar a una modificación de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; sin embargo, es posible que se requiera un aumento de la dosis de metadona en un pequeño número de pacientes.

**Sorbitol:** *Lamivudina:* La administración conjunta de lamivudina y sorbitol dio como resultado una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en las exposiciones a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.

**Riociguat:** *Abacavir:* La administración conjunta con abacavir, dolutegravir y lamivudina dio como resultado un aumento en la exposición al riociguat, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al riociguat. Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

Los datos de un estudio de vigilancia de los resultados de los nacimientos en curso han identificado un mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra el dolutegravir, un componente los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina, en el momento de la concepción. Como los defectos relacionados con el cierre del tubo neural ocurren desde la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación, los embriones expuestos al dolutegravir desde el momento de la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación corren un riesgo potencial.

No hay datos suficientes en humanos sobre el uso de abacavir, dolutegravir y lamivudina durante el embarazo para evaluar de forma definitiva el riesgo de defectos congénitos y abortos espontáneos asociado al fármaco. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes para la población indicada. En la población general de EE. UU., la tasa de base estimada de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

En estudios de reproducción animal, no se observó evidencia de resultados adversos en el desarrollo con dolutegravir a exposiciones sistémicas (área bajo la curva, AUC) menor que (en el caso de conejos) y aproximadamente 50 veces superior (en el caso de ratas) en relación con la exposición en humanos a la dosis humana recomendada (RHD). La administración oral de abacavir a ratas preñadas durante la organogénesis provocó malformaciones fetales y otras toxicidades embrionarias y fetales a exposiciones 35 veces superiores la exposición humana (área bajo la curva, AUC) en la RHD.

No se observaron efectos secundarios en el desarrollo después de la administración oral de abacavir a conejas preñadas durante la organogénesis a exposiciones aproximadamente 9 veces la exposición humana (área bajo la curva, AUC) a la RHD. La administración oral de lamivudina a conejas preñadas durante la organogénesis resultó en letalidad de los embriones con una exposición humana (área bajo la curva, AUC) similar a la RHD; sin embargo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración oral de lamivudina a ratas preñadas durante la organogénesis en concentraciones plasmáticas (Cmax) 35 veces la RHD.

Dolutegravir: En un estudio de vigilancia de los resultados de los nacimientos en Botsuana, se notificaron 7 casos de defectos del tubo neural en 3.591 partos (0,19 %) de mujeres que estuvieron expuestas a regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción. En comparación, las tasas de prevalencia de defectos del tubo neural fueron del 0,11 % (21/19.361 partos) en el grupo sin dolutegravir y del 0,07 % (87/119.630 partos) en el grupo sin infección por VIH. Siete casos notificados con dolutegravir incluyeron 3 casos de mielomeningocele, 2 casos de encefalocele, un caso de anencefalia y un caso de iniencefalia. En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de defectos del tubo neural en mujeres que comenzaron a tomar dolutegravir durante el embarazo. Dos bebés de 4.448 (0,04%) partos de mujeres que comenzaron a administrar dolutegravir durante el embarazo tuvieron un defecto del tubo neural, en comparación con 5 bebés de 6.748 (0,07%) partos de mujeres que comenzaron regímenes sin dolutegravir durante el embarazo. Los riesgos informados de defectos del tubo neural por grupos de tratamiento se basaron en análisis provisionales del estudio de vigilancia en curso en Botswana. Se desconoce si las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento del estudio. Las tendencias de asociación observadas podrían cambiar a medida que se acumulen datos.

Los datos analizados hasta la fecha de otras fuentes, incluido el APR, ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, son insuficientes para abordar de forma definitiva el riesgo de defectos del tubo neural con dolutegravir. Datos del estudio de vigilancia de resultados de nacimiento descrito anteriormente y fuentes posteriores a la comercialización con más de 1.000 resultados de la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo en mujeres embarazadas no indica evidencia de un mayor riesgo de resultados adversos en el parto.

Según informes prospectivos de la APR de más de 1.000 exposiciones a dolutegravir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluidos 634 expuestos en el primer trimestre), la prevalencia de defectos en nacidos vivos fue del 3,3 % (IC del 95 %: 2,1 % a 5,0 %) después de la exposición en el primer trimestre a regímenes que contienen dolutegravir y el 5,1% (IC del 95%: 3,2% a 7,7%) después de la exposición en el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen dolutegravir. En la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta (MACDP), la tasa de fondo de defectos congénitos fue del 2,7 %.

Se ha demostrado que dolutegravir atraviesa la placenta. En un ensayo clínico realizado en Uganda y Sudáfrica en mujeres durante el último trimestre del embarazo que recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día, la relación entre la concentración mediana de dolutegravir en el cordón umbilical fetal y la del plasma periférico materno fue de 1,21 (rango 0,51-2,11) (n =15).

Abacavir: Según informes prospectivos al APR de más de 2.700 exposiciones a abacavir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluidos 1.391 expuestos en el primer trimestre), no hubo diferencias entre el riesgo general de defectos congénitos para abacavir en comparación con la tasa de defectos congénitos de fondo del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del MACDP. La prevalencia de defectos en nacidos vivos fue del 3,2 % (IC del 95 %: 2,3 % al 4,2 %) después de la exposición en el primer trimestre a regímenes que contienen abacavir y del 3,0 % (IC del 95 %: 2,1 % al 4,0 %) después de la exposición en el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen abacavir.

Se ha demostrado que abacavir atraviesa la placenta y las concentraciones en el plasma neonatal al nacer fueron esencialmente iguales a las del plasma materno en el momento del parto.

Lamivudina: Según informes prospectivos al APR de más de 12.900 exposiciones a la lamivudina durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluidos 5.472 expuestos en el primer trimestre), no hubo diferencias entre el riesgo general de defectos congénitos de la lamivudina en comparación con la tasa de defectos congénitos de fondo del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en nacidos vivos fue del 3,1% (IC del 95 %: 2,7 % a 3,6 %) después de la exposición en el primer trimestre a regímenes que contienen lamivudina y del 2,9 % (IC del 95 %: 2,5 %, 3,3 %) después de la exposición a regímenes que contienen lamivudina durante el segundo/tercer trimestre.

La farmacocinética de la lamivudina se estudió en mujeres embarazadas durante 2 ensayos clínicos realizados en Sudáfrica. Los ensayos evaluaron la farmacocinética en 16 mujeres de 36 semanas de gestación que utilizaron 150 mg de lamivudina dos veces al día con zidovudina, 10 mujeres de 38 semanas de gestación que utilizaron 150 mg de lamivudina dos veces al día con zidovudina y 10 mujeres de 38 semanas de gestación que utilizaron 300 mg de lamivudina dos veces al día sin otros antirretrovirales. Estos ensayos no fueron diseñados ni desarrollados para proporcionar información sobre la eficacia. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero materno, neonatal y del cordón umbilical. En un subconjunto de sujetos, se recogieron muestras de líquido amniótico después de la rotura natural de membranas y se confirmó que lamivudina atraviesa la placenta en humanos. Según datos limitados en el momento del parto, las concentraciones medianas (rango) de lamivudina en el líquido amniótico fueron 3,9 veces (1,2 a 12,8 veces) mayores en comparación con las concentraciones pareadas en suero materno (n = 8).

**Lactancia**

El abacavir, el dolutegravir y la lamivudina están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos del abacavir, del dolutegravir y de la lamivudina en el lactante ni sobre los efectos del fármaco sobre la producción de leche.

**Fertilidad**

No hay información sobre los efectos del abacavir, del dolutegravir y de la lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina. Los estudios en animales indican que el dolutegravir, el abacavir o la lamivudina no tienen efectos en la fertilidad masculina o femenina.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes que se han notificado mares durante el tratamiento con dolutegravir.

**4.8 Efectos no deseados**

**Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del etiquetado:**

- Reacción de hipersensibilidad grave y, en ocasiones, mortal *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.
- Exacerbaciones de la hepatitis B *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.
- Hepatotoxicidad *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.
- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.
- Síndrome de reconstitución inmune *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.
- Infarto de miocardio *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de efectos secundarios observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

**Ensayos clínicos en adultos:** *Reacciones de hipersensibilidad graves y mortales asociadas al abacavir:* En ensayos clínicos, se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales con abacavir, un componente de las tabletas para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]***.** Estas reacciones se han caracterizado por 2 o más de los siguientes signos o síntomas: (1) fiebre; (2) erupción cutánea; (3) síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal); (4) síntomas constitucionales (incluido malestar generalizado, fatiga o dolor); (5) síntomas respiratorios (que incluyen disnea, tos o faringitis). Casi todas las reacciones de hipersensibilidad al abacavir incluyen fiebre o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas incluyen letargo, cefalea, mialgia, edema, artralgia y parestesia. Se han producido anafilaxia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia respiratoria, miólisis y muerte en asociación con estas reacciones de hipersensibilidad. Los hallazgos físicos han incluido linfadenopatía, lesiones de las membranas mucosas (conjuntivitis y ulceraciones en la boca) y erupción maculopapular o urticaria (aunque algunos pacientes tenían otros tipos de erupción y otros no tenían erupción). Hubo informes de eritema multiforme. Las anomalías de laboratorio incluyeron pruebas químicas hepáticas elevadas, creatinfosfoquinasa elevada, creatinina elevada y linfopenia y hallazgos anormales en la radiografía de tórax (predominantemente infiltrados, que estaban localizados).

*Reacciones graves de hipersensibilidad al dolutegravir:* En ensayos clínicos, se han producido reacciones de hipersensibilidad al dolutegravir, un componente de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]***.** Estas reacciones de hipersensibilidad se han caracterizado por erupción cutánea, signos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluida lesiones hepáticas.

*Reacciones adversas a medicamentos (RAM) adicionales que surgen del tratamiento con el uso de abacavir, dolutegravir y lamivudina:* La evaluación de seguridad de abacavir, dolutegravir y lamivudina se basa principalmente en el análisis de datos de un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico, doble ciego, de ensayo de investigación activa controlado, SINGLE (ING114467) y respaldado por datos de sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo de INSTI de SAILING (ING111762) y por datos de otros ensayos sin tratamiento previo. Consulte la información completa del dolutegravir.

Sujetos sin tratamiento previo: En SINGLE, 833 sujetos adultos fueron elegidos de forma aleatoria y recibieron al menos una dosis de 50 mg de dolutegravir con abacavir y lamivudina en dosis fija una vez al día (n = 414) o tenofovir en dosis fija de efavirenz/emtricitabina una vez al día (n =419) (el tratamiento del estudio fue cegado hasta la semana 96 y abierto desde la semana 96 hasta la semana 144). Durante 144 semanas, la tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción fue del 4 % en sujetos que recibieron dolutegravir en dosis fijas de abacavir y lamivudina y del 14 % en sujetos que recibieron efavirenz/emtricitabina/tenofovir una vez al día.

Las reacciones adversas a la medicación (ADRs) resultantes del tratamiento de intensidad moderada a severa que se observaron en al menos 2 % de los sujetos en cualquiera de los brazos del tratamiento de SINGLE se proporcionan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos surgidas del tratamiento de al menos intensidad moderada (grados 2 a 4) y al menos 2 % de frecuencia en sujetos sin tratamiento previo en SINGLE (análisis de la semana 144)**

| Reacción adversa | dolutegravir + abacavir y lamivudina Una vez por día (n = 414) | efavirenz/emtricitabina/tenofovir Una vez por día (n = 419) |
|---|---|---|
| **Psiquiátricas** | | |
| Insomnio | 3 % | 3 % |
| Depresión | 1 % | 2 % |
| Sueños anormales | < 1 % | 2 % |
| **Sistema nervioso** | | |
| Mareos | < 1 % | 5 % |
| Dolores de cabeza | 2 % | 2 % |
| **Gastrointestinales** | | |
| Náuseas | < 1 % | 3 % |
| Diarrea | < 1 % | 2 % |
| **Trastornos generales** | | |
| Fatiga | 2 % | 2 % |
| **Piel y tejido subcutáneo** | | |
| Erupción[a] | < 1 % | 6 % |
| **Oído y laberinto** | | |
| Vértigo | 0 | 2 % |

[a] Incluye términos agrupados: erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y erupción farmacológica.

Sujetos con tratamiento previo: SAILING es un ensayo internacional doble ciego en sujetos adultos que no habían recibido tratamiento de INSTI y que habían recibido tratamiento antirretroviral. Los sujetos fueron elegidos de forma aleatoria y recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día o 400 mg de raltegravir dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador que constaba de hasta 2 agentes, incluido al menos un agente completamente activo. A las 48 semanas, la tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción fue consistente con la observada en la población general de pacientes sin tratamiento previo.

Las reacciones adversas observadas en el subconjunto de sujetos que recibieron dolutegravir + abacavir y lamivudina fueron generalmente consistentes con los observados en el grupo general de pacientes sin tratamiento previo.

*Reacciones adversas menos comunes observadas en ensayos clínicos:*

Las siguientes reacciones adversas tuvieron lugar en < 2 % de los sujetos que no habían recibido tratamiento previo o que ya habían recibido tratamiento en otros ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o la evaluación de posibles relaciones causales.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, vómitos.

Trastornos generales: Fiebre, letargo.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Anorexia, hipertrigliceridemia.

Trastornos musculoesqueléticos: Artralgia, miositis.

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia.

Trastornos psiquiátricos: Ideación, intento, comportamiento o realización suicida. Estos eventos fueron observados principalmente en sujetos con antecedentes preexistentes de depresión u otros trastornos psiquiátricos. Pesadillas y trastornos del sueño.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito.

*Anomalías de laboratorio:* Sujetos sin tratamiento previo: En la Tabla 4 se presentan anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 2 a 4) con un grado de empeoramiento desde el inicio y que representan el peor grado de toxicidad en al menos el 2 % de los sujetos en SINGLE. El cambio medio desde el inicio observado para valores de lípidos seleccionados se presenta en la Tabla 5.

**Tabla 4. Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 2 a 4) en sujetos sin tratamiento previo en SINGLE (análisis de la semana 144)**

| Anormalidad de laboratorio | dolutegravir + abacavir y lamivudina Una vez por día (n = 414) | efavirenz/emtricitabina/tenofovir Una vez por día (n = 419) |
|---|---|---|
| ALT | | |
| Grado 2 (> 2,5-5,0 x ULN) | 3 % | 5 % |
| Grado 3 a 4 (> 5,0 x ULN) | 1 % | < 1 % |
| AST | | |
| Grado 2 (> 2,5-5,0 x ULN) | 3 % | 4 % |
| Grado 3 a 4 (> 5,0 x ULN) | 1 % | 3 % |
| Creatina quinasa | | |
| Grado 2 (6,0-9,9 x ULN) | 5 % | 3 % |
| Grado 3 a 4 (≥ 10,0 x ULN) | 7 % | 8 % |
| Hiperglucemia | | |
| Grado 2 (126-250 mg/dL) | 9 % | 6 % |
| Grado 3 (> 250 mg/dL) | 2 % | < 1 % |

| | | |
|---|---|---|
| Lipasa<br>Grado 2 (> 1,5-3,0 x ULN)<br>Grado 3 a 4 (> 3,0 ULN) | <br>11 %<br>5 % | <br>11 %<br>4 % |
| Neutrófilos atales<br>Grado 2 (0,75-0,99 x $10^9$)<br>Grado 3 a 4 (< 0,75 x $10^9$) | <br>4 %<br>3 % | <br>5 %<br>3 % |

ALT = Alanina-aminotransferasa, AST = Aspartato aminotransferasa, ULN = Por encima del límite normal.

**Tabla 5. Cambio medio desde el inicio en los valores de lípidos en ayunas en sujetos sin tratamiento previo en SINGLE (análisis de la semana 144[a])**

| Lípido | dolutegravir + abacavir y lamivudina Una vez por día (n = 414) | efavirenz/emtricitabina/tenofovir Una vez por día (n = 419) |
|---|---|---|
| Colesterol (mg/dl) | 24,0 | 26,7 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 5,4 | 7,2 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 16,0 | 14,6 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 13,6 | 31,9 |

HDL = Lipoproteína de alta densidad, LDL = Lipoproteína de baja densidad.

[a] Los sujetos que tomaban agentes hipolipemiantes al inicio del estudio fueron excluidos de estos análisis (dolutegravir + abacavir y lamivudina: n=30 y efavirenz/emtricitabina/tenofovir: n=27). Setenta y dos sujetos iniciaron un agente hipolipemiante después del inicio; se utilizaron sus últimos valores de tratamiento en ayunas (antes de comenzar el agente) independientemente de si suspendieron el agente (dolutegravir + abacavir y lamivudina: n-36 y efavirenz/emtricitabina tenofovir: n = 36).

Sujetos con tratamiento previo: Las anomalías de laboratorio observadas en SAILING fueron generalmente similares en comparación con las observaciones observadas en los ensayos sin tratamiento previo.

*Coinfección con el virus de la Hepatitis C:* En SINGLE, el ensayo fundamental de fase 3, se permitió inscribirse a sujetos con coinfección por el virus de la hepatitis C siempre que las pruebas de química hepática iniciales no excedieran 5 veces el límite superior normal; se excluyeron los sujetos con coinfección por hepatitis B. En general, el perfil de seguridad en sujetos con coinfección por el virus de la hepatitis C fue similar al observado en sujetos sin coinfección por hepatitis C, aunque las tasas de anomalías del aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT) fueron mayores en el subgrupo con coinfección por el virus de la hepatitis C para ambos grupos de tratamiento. Se observaron anomalías de ALT de grado 2 a 4 en sujetos coinfectados con hepatitis C en comparación con sujetos infectados solo por VIH que recibieron abacavir, dolutegravir y lamivudina en el 15 % y el 2 % (frente al 24 % y el 4 % de los sujetos tratados con efavirenz/emtricitabina/tenofovir) (análisis de la semana 96), respectivamente *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.

Cambios en la creatinina sérica: Se ha demostrado que el dolutegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante 144 semanas. En SINGLE, se observó un cambio medio desde el inicio de 0,14 mg por dl (rango: -0,25 mg por dl a 0,81 mg por dl) después de 144 semanas de tratamiento. Los aumentos en la creatinina fueron similares en sujetos con tratamiento previo.

*Abacavir y lamivudina:* Las anomalías de laboratorio observadas en los ensayos clínicos de abacavir (en combinación con otro tratamiento antirretroviral) fueron anemia, neutropenia, anomalías en las pruebas de función hepática y elevaciones de la creatinfosfoquinasa (CPK), la glucosa en sangre y los triglicéridos. Otras anomalías de laboratorio observadas en los ensayos clínicos de lamivudina (en combinación con otro tratamiento antirretroviral) fueron trombocitopenia y niveles elevados de bilirrubina, amilasa y lipasa.

**Experiencia en ensayos clínicos en sujetos pediátricos: Abacavir, dolutegravir y lamivudina:** La seguridad de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina en sujetos pediátricos con infección por VIH-1 que pesen al menos 6 kg se evaluó en el ensayo IMPAACT 2019. Este fue un ensayo multicéntrico, abierto y no comparativo de sujetos pediátricos con infección por VIH-1, menores de 12 años. En este ensayo se inscribieron cincuenta y siete sujetos que pesaban al menos 6 kg y menos de 40 kg. En general, los datos de seguridad en este estudio pediátrico fueron similares a los observados en adultos.

El análisis de seguridad hasta la semana 48 incluyó a 57 sujetos que pesaban al menos 6 kg en el momento de la inscripción y que recibieron la dosis recomendada (determinada por el peso) y la formulación. Este análisis mostró que el 26 % de los sujetos experimentaron reacciones clínicas adversas. Las reacciones adversas más comunes se clasificaron como anomalías de laboratorio e incluyeron disminución de la tasa de filtración glomerular (n = 13,23 %), aumento de la creatinina en sangre (n = 10,18 %) y aumento de ALT (n = 3,5 %). Todas las demás reacciones adversas ocurrieron en una tasa de < 2 % de los participantes. Dos sujetos informaron reacciones adversas de grado 3 o 4. Un sujeto, una niña de 8 años que pesaba 22 kg al inicio del estudio, experimentó un aumento de creatinina en sangre de Grado 3 y una disminución de la tasa de filtración glomerular de Grado 3. En la semana 48, la tasa de filtración glomerular estaba mejorando y los eventos no llevaron a la interrupción del fármaco. Otro sujeto, un varón de 7 años que pesaba 20 kg al inicio del estudio, experimentó una lesión hepática inducida por fármacos con aumento de ALT y AST de Grado 4 después de 36 semanas de tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. No se informaron signos o síntomas clínicos de hepatitis y los valores de ALT y AST se normalizaron después de que se suspendieron los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

*Abacavir y lamivudina:* En el ensayo ARROW (n = 336), se evaluó la seguridad de la dosis de abacavir y lamivudina una vez al día en comparación con dos veces al día, administradas como productos únicos o como dosis fijas de abacavir y lamivudina. La evaluación primaria de seguridad en el ensayo ARROW (COL105677) se basó en eventos adversos de Grado 3 y Grado 4. El investigador consideró que un evento de hepatitis de Grado 4 en la cohorte de una vez al día era de causalidad incierta y que el resto de los eventos adversos de Grado 3 o 4 no se encontraban no relacionados. No se identificaron problemas de seguridad adicionales en sujetos pediátricos en comparación con datos históricos en adultos.

*Dolutegravir:* En el ensayo IMPAACT P1093 se evaluó la seguridad del dolutegravir en sujetos pediátricos infectados con VIH-1 que pesaban al menos 6 kg. En general, los datos de seguridad en este estudio pediátrico fueron similar a los que se observaron en adultos.

IMPAACT P1093 es un ensayo multicéntrico, abierto y no comparativo en sujetos pediátricos con infección por VIH-1, menores de 18 años. En este estudio se inscribieron ciento cuarenta y dos sujetos con un peso de al menos 6 kg.

El análisis de seguridad hasta la semana 24 incluyó a 60 sujetos que pesaban al menos 6 kg en el momento de la inscripción y que recibieron la dosis recomendada (determinada por el peso y la edad) y la formulación. Este análisis mostró que el 13 % de los sujetos experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas de grado 1 a 2 informadas por más de un sujeto fueron el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (n = 2). No se informaron reacciones adversas de grado 3 o 4. Ninguna reacción adversa llevó a la interrupción del tratamiento.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 reportadas en más de un sujeto con un peso de al menos 6 kg en el momento de la inscripción tuvieron una disminución del recuento de neutrófilos (n = 5), una disminución del bicarbonato en sangre (n = 3), aumento de lipasa (n = 2) y aumento de potasio en sangre (n = 2). Estos eventos de laboratorio no se consideraron relacionados con las drogas. Los cambios en la creatinina sérica media fueron similares a los observados en adultos.

Además de las reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización con uno o más de los componentes de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Debido a que estas reacciones las reportan de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los medicamentos.

***Sistemas sanguíneos y linfático:*** Anemia aplásica, anemia (incluida la aplasia pura de glóbulos rojos y anemias graves que progresan con el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.

***Sistema digestivo:*** Estomatitis.

***Tracto gastrointestinal:*** Pancreatitis.

***General:*** Debilidad.

**Trastornos hepatobiliares:** Insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.

***Hipersensibilidad:*** Reacciones de sensibilización (incluyendo anafilaxia), urticaria *[ver Advertencias y precauciones (4.4)]*.

**Investigaciones:** Aumento de peso.

***Trastornos metabólicos y nutricionales:*** Hiperlactatemia.

***Trastornos del sistema musculoesquelético:*** Elevación de la creatincinasa, debilidad muscular, mialgia, rabdomiólisis.

**Trastornos del sistema nervioso:** Parestesia, neuropatía periférica, convulsiones.

**Trastornos psiquiátricos:** Ansiedad.

***Trastornos del aparato respiratorio:*** Ruidos respiratorios anormales / sibilancias.

***Trastornos en la piel:*** Alopecia, eritema multiforme. Se ha informado sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en pacientes que reciben abacavir principalmente en combinación con medicamentos que se sabe están asociados con SJS y NET, respectivamente. Debido a la superposición de signos y síntomas clínicos entre la hipersensibilidad al abacavir y el SSJ y la NET, y debido a la posibilidad de sensibilidades múltiples a medicamentos en algunos pacientes, en tales casos, se debe suspender el tratamiento con abacavir y no reiniciarlo.

**4.9 Sobredosis**

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Si se produce una sobredosis, se debe controlar al paciente y administrar tratamiento estándar de apoyo aplicado según sea necesario.

***Dolutegravir:*** Como el dolutegravir está altamente unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se lo elimine significativamente por diálisis

***Abacavir:*** No se sabe si el abacavir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

***Lamivudina:*** Debido a que se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina mediante (4 horas) hemodiálisis, diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada, no se sabe si la hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en un tratamiento con lamivudina en el caso de una sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina son una combinación de dosis fija de abacavir, dolutegravir y lamivudina, agentes antirretrovirales contra el VIH-1.

***Mecanismo de acción:*** *Dolutegravir:* El dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de cadena de la integración del ADN retroviral que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de cadena utilizando integrasa de VIH-1 recombinante purificada y ADN sustrato preprocesado dieron como resultado valores de $CI_{50}$ de 2,7 nM y 12,6 nM.

*Abacavir:* El abacavir es un análogo de nucleósido sintético carbocíclico. El abacavir se convierte mediante enzimas celulares en el metabolito activo, carboxir, trifosfato (CBV-TP), un análogo de la desoxiguanosina-5'-trifosfato (GTP). CBV-TP inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1 al competir con el sustrato natural dGTP y por su incorporación en el ADN viral.

*Lamivudina:* La lamivudina es un análogo de nucleósido sintético. Intracelularmente, la lamivudina se fosforila a su metabolito activo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). El principal modo de acción de 3TC-TP es la inhibición de RT mediante la terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

*Abacavir:* Después de la administración oral, abacavir se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Después de la administración oral de una dosis única de 600 mg de abacavir en 20 sujetos, la $C_{máx}$ fue de 4,26 ± 1,19 mcg/ml (media ± DE) y el área bajo la curva, $AUC_{\infty,}$ fue de 11,95 ± 2,51 mcg•hora/ml. La unión de abacavir a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 50 % y fue independiente de la concentración.

Las concentraciones totales de radioactividad relacionada con el fármaco en sangre y plasma son idénticas, lo que demuestra que el abacavir se distribuye fácilmente en los eritrocitos. Las principales vías de eliminación de abacavir son el metabolismo mediante la deshidrogenasa de alcohol para formar ácido 5'-carboxílico y glucuroniltransferasa para formar el 5'-glucurónido. En ensayos de dosis única, la vida media de eliminación observada (t) fue de 1,54 ± 0,63 horas. Después de la administración intravenosa, el aclaramiento total fue de 0,80 ± 0,24 L/h/kg (media ± DE).

*Dolutegravir:* Después de la administración oral de dolutegravir, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron 2 a 3 horas después de la dosis. Con una dosificación una vez al día, el estado farmacocinético estable se alcanza en aproximadamente 5 días con índices de acumulación promedio para el área bajo la curva (AUC), $C_{máx}$ y $C_{24\ h}$ que oscilan entre 1,2 y 1,5. Dolutegravir es un sustrato de P-gp *in vitro*. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. Dolutegravir tiene una alta unión del (≥98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas según datos in vivo y la unión es independiente de la concentración plasmática de dolutegravir. El volumen aparente de distribución (Vd/F) después de la administración de 50 mg una vez al día se estima en 17,4 L según un análisis farmacocinético poblacional.

El dolutegravir se metaboliza principalmente a través de UGT1A1 con cierta contribución de CYP3A. Después de una dosis oral única de [$^{14}$C] dolutegravir, el 53 % de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces. El treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, representada por un éter glucurónido de dolutegravir (18,9 % de la dosis total), un metabolito formado por oxidación del carbono bencílico (3,0 % de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-desalquilación (3,6 % de la dosis total). La eliminación renal del fármaco inalterado fue < 1 % de la dosis. El dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y un aclaramiento aparente (CL/F) de 1,0 l/h según distintos análisis farmacocinéticos poblacionales.

Las propiedades farmacocinéticas del dolutegravir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados por VIH-1. La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre sujetos sanos y sujetos infectados por VIH-1.

**Tabla 7. Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de dolutegravir en pacientes adultos infectados con VIH-1**

| Parámetro | 50 mg una vez por día Media geométrica (% CV) |
|---|---|
| Área bajo la curva $(AUC)_{(0\text{-}24)}$ (mcg•h/ml) | 53,6 (27) |
| $C_{máx}$ (mcg/ml) | 3,67 (20) |
| $C_{mín}$ (mcg/ml) | 1,11 (46) |

Líquido cefalorraquídeo (LCR): En 11 sujetos sin tratamiento previo que tomaban dolutegravir 50 mg al día más abacavir/lamivudina, la concentración media de dolutegravir en el LCR fue de 18 ng/ml (rango: 4 ng/ml a 23,2 ng/ml) 2 a 6 horas después de la dosis después de 2 semanas de tratamiento.

*Lamivudina:* Después de la administración oral, la lamivudina se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Después de la administración oral de dosis múltiples de lamivudina, 300 mg una vez al día durante 7 días a 60 sujetos sanos, la $C_{máx}$ ($C_{máx,ss}$) en estado estacionario fue de 2,04 ± 0,54 mcg/ml (media ± DE) y el área bajo la curva (AUC) en estado estacionario de 24 horas ($AUC_{24,ss}$) fue 8,87 ± 1,83 mcg•hour/ml. La unión a las proteínas plasmáticas es baja. Aproximadamente el 70 % de una dosis intravenosa de lamivudina se recupera sin cambios en la orina. El metabolismo de lamivudina es una vía menor de eliminación. En humanos, el único metabolito conocido es el metabolito transsulfóxido (aproximadamente el 5 % de una dosis oral después de 12 horas). En la mayoría de los ensayos de dosis única con muestreo de plasma de hasta 48 o 72 horas después de la dosificación, la vida media de eliminación media observada (t) osciló entre 13 y 19 horas. En sujetos infectados por VIH-1, el aclaramiento total fue de 398,5 ± 69,1 ml por minuto (media ± DE).

***Efecto de los alimentos sobre la absorción oral:*** Es poco probable que los alimentos tengan un efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica del abacavir, de la lamivudina y del dolutegravir después de la administración de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

*Pacientes pediátricos:* La farmacocinética de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina (abacavir, dolutegravir y lamivudina) y sus componentes individuales han sido evaluado en sujetos pediátricos.

Abacavir, dolutegravir y lamivudina: La farmacocinética de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina se evaluaron en el ensayo IMPAACT 2019. La exposición al plasma en estado estacionario en dosis por banda de peso se resume en la Tabla 8. En general, las exposiciones de abacavir, dolutegravir y lamivudina en las dosis recomendadas para los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina y los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina están dentro de los rangos de exposición observados en las dosis recomendadas de productos individuales en adultos y pediátricos. Consulte la información de prescripción de EPIVIR, TIVICAY y ZIAGEN para obtener información farmacocinética de la lamivudina, del dolutegravir y del abacavir, respectivamente, en pacientes pediátricos.

**Tabla 8. Resumen de los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (Ensayo IMPAACT 2019)**

| Medicamento | Rango de peso | Dosis[a] de componentes individuales de los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina o de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina | n | Parámetro farmacocinético Media geométrica (% CV). | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{máx}$ (mcg/ml) | Área bajo la curva $(AUC)_{0\text{-}24h}$ (mcg·h/ml) | $C_{24h}$ (ng/ml) |
| Abacavir | 6 a < 10 kg | 180 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 7,30 (20) | 17,7 (34) | 3 (128) |
| | 10 a < 14 kg | 240 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 8,36 (44) | 19,8 (51) | 5 (127) |
| | 14 a < 20 kg | 300 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 6,26 (31) | 15,1 (40) | 3 (108) |
| | 20 a < 25 kg | 360 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 6,65 (28) | 17,4 (19) | 4 (85) |
| | ≥ 25 a < 40 kg | 600 mg de comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 9,04 (22) | 25,7 (15) | 11 (229) |
| Dolutegravir | 6 a < 10 kg | 15 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 7,40 (28) | 75,9 (34) | 910 (68) |
| | 10 a < 14 kg | 20 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 8,85 (21) | 91,0 (36) | 1,220 (77) |
| | 14 a < 20 kg | 25 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 7,04 (17) | 71,4 (23) | 790 (44) |
| | 20 a < 25 kg | 30 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 7,29 (17) | 84,4 (26) | 1,350 (95) |
| | ≥ 25 a < 40 kg | 50 mg de comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 6,25 (21) | 71,8 (14) | 980 (28) |
| Lamivudina | 6 a < 10 kg | 90 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 2,29 (40) | 10,7 (46) | 55 (39) |
| | 10 a < 14 kg | 120 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 3,55 (19) | 14,2 (24) | 46 (48) |
| | 14 a < 20 kg | 150 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 2,92 (23) | 13,0 (16) | 58 (37) |
| | 20 a < 25 kg | 180 mg de comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 2,99 (32) | 14,5 (17) | 60 (18) |
| | ≥ 25 a < 40 kg | 300 mg de comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina una vez por día | 7 | 4,15 (29) | 21,7 (26) | 84 (35) |

% CV, coeficiente de variación expresado como porcentaje.

[a] La biodisponibilidad relativa de dolutegravir de los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina es ~1,7 veces mayor que la de los comprimidos de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

*Pacientes geriátricos:* Los análisis de población que utilizaron datos farmacocinéticos combinados de ensayos en adultos indicaron que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del dolutegravir. La farmacocinética del abacavir o de la lamivudina no se ha estudiado en sujetos mayores de 65 años.

*Pacientes masculinos y femeninos:* No existen diferencias de género significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de los componentes individuales (dolutegravir, abacavir o lamivudina) según la información disponible que se analizó para cada uno de los componentes individuales.

*Grupos raciales:* No existen diferencias raciales significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de los componentes individuales (dolutegravir, abacavir o lamivudina) según la información disponible que se analizó para cada uno de los componentes individuales.

**5.3 Datos preclínicos de seguridad**

***Carcinogenicidad:*** *Dolutegravir:* Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas con dolutegravir. A los ratones se les administraron dosis de hasta 500 mg/kg y a las ratas, dosis de hasta 50 mg/kg. En ratones, no se observaron aumentos significativos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento con las dosis más altas probadas, lo que resultó en exposiciones al área bajo la curva (AUC) de dolutegravir aproximadamente 26 veces mayores que las de los humanos con la dosis recomendada de 50 mg una vez al día. En ratas, no se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento con la dosis más alta probada, lo que resultó en exposiciones al área bajo la curva (AUC) de dolutegravir 17 y 30 veces mayores

en machos y hembras, respectivamente, que en humanos con la dosis recomendada de 50 mg una vez al día.

*Abacavir:* Se administró abacavir por vía oral en 3 niveles de dosis a grupos separados de ratones y ratas en estudios de carcinogenicidad de 2 años. Los resultados mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Se produjeron tumores malignos en la glándula prepucial de los machos y en la glándula del clítoris de las hembras de ambas especies, y en el hígado de las ratas hembra. Además, también se produjeron tumores no malignos en el hígado y la glándula tiroides de ratas hembra. Estas observaciones se realizaron en exposiciones sistémicas en el rango de 7 a 28 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 600 mg.

*Lamivudina:* Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina en ratones y ratas no mostraron evidencia de potencial carcinogénico con exposiciones de hasta 12 veces (ratones) y 57 veces (ratas) las exposiciones humanas a la dosis recomendada de 300 mg.

***Mutagenicidad:*** *Dolutegravir:* El dolutegravir no fue genotóxico en el ensayo de mutación inversa bacteriana, en el ensayo de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo*.

*Abacavir:* El abacavir indujo aberraciones cromosómicas tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica en un estudio citogenético *in vitro* en linfocitos humanos. Abacavir fue mutagénico en ausencia de activación metabólica, aunque no fue mutagénico en presencia de activación metabólica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Abacavir fue clastogénico en machos y no clastogénico en hembras en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*. Abacavir no fue mutagénico en ensayos de mutagenicidad bacteriana en presencia y ausencia de activación metabólica.

*Lamivudina:* La lamivudina fue mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y y clastogénica en un ensayo citogenético utilizando linfocitos humanos cultivados. La lamivudina no fue mutagénica en un ensayo de mutagenicidad microbiana, en un ensayo de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleos de rata, en un ensayo citogenético de médula ósea de rata y en un ensayo de síntesis de ADN en hígado de rata no programado.

***Deterioro de la fertilidad:*** Ni el dolutegravir, ni el abacavir ni la lamivudina afectaron la fertilidad masculina o femenina en ratas en dosis asociadas con exposiciones aproximadamente 44, 9 o 112 veces (respectivamente) mayores que las exposiciones en humanos a dosis de 50 mg, 600 mg y 300 mg (respectivamente).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Acesulfamo de potasio, crospovidona, óxido férrico, manitol, celulosa microcristalina, povidona, celulosa microcristalina silicificada, glicolato de almidón sódico, estearil fumarato de sodio, Permaseal sabor crema de fresa [contiene maltodextrina, almidón modificado, propilenglicol] y sucralosa.

*Película de la cobertura:*

Óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

### 6.2 Incompatibilidades

No aplica

### 6.3 Fecha de vencimiento

Consulte el envase exterior para conocer la fecha de caducidad.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a temperaturas superiores a 30 °C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de HDPE que contiene 90 y 180 comprimidos

### 6.6 Instrucciones especiales de uso y manipulación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

## 7. FABRICANTE

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

**8. FECHA DE REDACCIÓN DEL TEXTO:** Agosto del año 2023

NDC 59651-690-90

NDC 59651-690-18

TMDA. Reg.No.: TAN 25 HM 0341
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: FDA-HMP-MA-2145
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX/XXXX/XXXX

Seguir para Contenidos

**Prospecto: información para el paciente**
**"Ablado DT**
**Comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina de 60mg/5mg/30mg"**

**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 secundarios, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**


1. Qué son los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina y para qué se los utiliza.
2. Qué debe saber antes de comenzar a tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
3. Cómo tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
4. Posibles efectos secundarios.
5. Conservación de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
6. Contenido del envase e información adicional.
7. Instrucciones de uso paso a paso.


## 1. Qué son los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina en y para qué se los utiliza.

Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina en comprimidos de suspensión oral es un medicamento que requiere una receta médica y que se utiliza para tartar la infección de VIH-1 en niños a partir de 3 meses de edad y que pesan entre 13,2 libras (6 kg) hasta 55 libras (25 kg).

El VIH-1 es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina contiene los medicamentos que requieren receta médica abacavir, dolutegravir y lamivudina.

- Las personas que tienen resistencia a determinados tipos de medicamentos no deben tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina solos.

No se sabe si los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina es seguro y eficaz en niños menores de 3 meses o que pesen menos de 13,2 libras (6 kg).

No se recomienda los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina para niños que pesen 55 libras (25 kg) o más ni en adultos.

## 2. Qué debe saber antes de comenzar a tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.

**No debe tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina si usted:**

- tiene un cierto tipo de variación genética llamada alelo HLA-B*5701. Su médico le hará una prueba antes de recetarle un tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
- es alérgico al abacavir, al dolutegravir o a la lamivudina, o a cualquiera de los componentes de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. Al final de este prospecto, encontrará la lista completa de componentes de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
- toma dofetilida. La toma conjunta de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina y dofetilida puede causar efectos secundarios que pueden ser serios o que pueden poner en peligro su vida.
- tiene determinados problemas de hígado.
- pesa 55 libras (25 kg) o más.

**Antes de tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina, informe a su médico sobre su estado de salud, incluso si:**

- se ha hecho el análisis y sabe si tiene o no una variación genética particular llamada HLA-B*5701.
- tiene o ha tenido problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B o C.
- tiene problemas renales.
- tiene problemas cardíacos, fuma o tiene enfermedades que aumentan su riesgo de sufrir enfermedades cardíacas, como presión arterial alta, colesterol alto o diabetes.
- toma alcohol o medicamentos que contienen alcohol.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma,** incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. Realice una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y a su farmacéutico cada vez que tenga que tomar un medicamento nuevo.

- Puede pedirle a su médico o farmacéutico una lista de todos los medicamentos que interactúan con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
- **No tome un medicamento nuevo sin avisarle a su médico.** Su médico puede decirle si es seguro tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina con otros medicamentos.

**Conducción y uso de máquinas**

**Los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina puede hacer que se sienta mareado** y puede generar otros efectos secundarios que reduzcan su atención.

→ **No conduzca ni maneje maquinaria,** a menos que esté seguro de que sus reflejos no se ven afectados.

## 3. Cómo tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina

- **Tome los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina de exactamente como le informe su médico.**
- No cambie la dosis, ni cambie de medicamento, ni deje de tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina sin hablar con su médico primero.
- **Abacavir, dolutegravir y lamivudina en comprimidos no es lo mismo que los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina y no se los puede sustituir uno por el otro. Asegúrese de recibir la dosis correcta cada vez que le realicen la receta a usted o a su hijo para evitar tomar el medicamento incorrecto.**
- El médico de su hijo le recetará los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina según el peso de su hijo.
- Debe disolver los comprimidos de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina solo en agua potable.
- No mastique, corte ni triture los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. No trague enteras los comprimidos para suspensión oral de abacavir, dolutegravir y lamivudina.
- Puede tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina junto a la comida o por separado.
- Si toma antiácidos, laxantes, o cualquier otro medicamento que contenga aluminio, magnesio o medicamentos atenuados, debe tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina al menos 2 horas antes o 6 horas después de que tome dichos medicamentos.
- Si debe tomar suplementos de hierro o calcio, o suplementos multivitamínicos que contengan hierro o calcio, de forma oral durante el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina:
  - o Si toma los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina junto con la comida, puede tomar dichos suplementos en el mismo momento que toma los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
  - o Si no toma los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina junto con la comida, tome los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina al menos 2 horas antes o 6 horas después de que tome dichos suplementos.
- Si olvida una dosis de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni más de lo que su médico le indica que tome.
- Se recomienda realizar un seguimiento periódico con un médico mientras esté en tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
- Esté atento a que no se le acaben los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. El virus en su sangre puede aumentar y es posible que sea más difícil de tratar. Cuando se da cuenta de que se está quedando sin medicamento, solicite más a su médico o a su farmacéutico.
- Si toma una dosis más alta de abacavir, dolutegravir y lamivudina de la que debe, contacte con su médico o diríjase a la guardia de atención médica más cercana lo antes posible.

Consulte con su médico o farmacéutico si tiene alguna duda acerca de cómo preparar o dar la dosis recetada de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.

**4. Posibles efectos secundarios**

**Los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina puede causar efectos secundarios serios, incluidos los siguientes:**

- **Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina?"**
- **Problemas hepáticos.** Las personas con antecedentes de virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cambios nuevos o que empeoren en ciertos análisis de función hepática durante el tratamiento con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. También se han notificado problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática, con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina en personas sin antecedentes de enfermedad hepática u otros factores de riesgo. También se ha notificado insuficiencia hepática que requirió trasplante de hígado con los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. Su médico puede realizarle un análisis de sangre para controlar su hígado. **Contacte a su médico de inmediato si presenta alguno de los signos o síntomas de problemas hepáticos que se enumeran a continuación:**
  - o Amarillamiento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
  - o Orina de color oscuro
  - o Heces de color claro (evacuaciones)
  - o Inapetencia
  - o Náuseas o vómitos
  - o Dolor intense, leve o al palpar en el lado derecho de la región del estómago
- **Acumulación de ácido láctico en la sangre (acidosis láctica).** Un nivel muy alto de ácido láctico es una emergencia médica seria que es potencialmente mortal. **Contacte a su médico de inmediato si presenta alguno de los posibles síntomas de acidosis láctica que se indican a continuación:**
  - o Debilidad o cansancio
  - o Dolor muscular poco común
  - o Dificultad al respirar
  - o Dolor de estómago con náuseas y vómitos
  - o Frío, en especial en los brazos y piernas
  - o Mareo o aturdimiento
  - o Aceleración o anormalidad de los latidos del corazón
- **La acidosis láctica también puede provocar problemas hepáticos graves, que son potencialmente mortales.** Su hígado puede agrandarse (hepatomegalia) y usted puede desarrollar grasa en su hígado (esteatosis). **Contacte a su médico de inmediato si presenta alguno de los signos o síntomas de problemas hepáticos que se enumeran anteriormente en "Problemas hepáticos".**
- **Usted puede tener más probabilidades de sufrir acidosis láctica o problemas hepáticos graves si es mujer o tiene mucho sobrepeso (obesidad).**
- **Pueden ocurrir cambios en su sistema inmunológico (Síndrome de Reconstitución Inmunitaria)** cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmunológico puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico de inmediato si comienza a tener nuevos síntomas después de comenzar a tomar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.
- **Infartos.** Algunos medicamentos contra el VIH-1, incluido el medicamento los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina, pueden aumentar los riesgos de que tenga un infarto.
- **Los efectos secundarios más comunes de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina incluyen los siguientes:**
  - o Problemas para dormir
  - o Dolores de cabeza
  - o Cansancio

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.

**5. Conservación los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina**

- Conservar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina a una temperatura inferior a 30° C en el envase original. Mantenga el envase cerrado y en un lugar seco.
- El envase de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina contiene un paquete de desecante para que el medicamento se mantenga seco (proteger de la humedad). No retire el paquete de desecante del envase.

**Mantenga los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina, y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

No deseche ningún medicamento por el desagüe ni a la basura. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Cuáles son los componentes de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina**

**Principios activos**: sulfato de abacavir, sodio de dolutegravir y lamivudina.

**Principios inactivos**: acesulfamo de potasio, crospovidona, óxido férrico, manitol, celulosa microcristalina, povidona, celulosa microcristalina silicificada, glicolato de almidón sódico, estearil fumarato de sodio, Permaseal sabor crema de fresa [contiene maltodextrina, almidón modificado, propilenglicol] y sucralosa.

La cubierta de cada comprimido contiene: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

**Cómo se ven los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina y contenido del envase**

Los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina son de color rosa, de forma ovalada, tienen sabor a crema de frutilla, son bicóncavos y recubiertos, y presentan la leyenda "ADL" de un solo lado. Los comprimidos no presentan defectos físicos ni delaminaciones.

Un envase contiene 90 o 180 **comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.**

**7. Instrucciones de uso paso a paso**

**Información importante que debe conocer antes de dar comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina**

- Dar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina de la forma exacta como le dice su médico.
- **Cada vez que recibe la receta de su hijo, controle el envase para asegurarse de que haya recibido los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina. Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Comprimidos no son el mismo medicamento que los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina y no se lo puede intercambiar uno por otro.** Comuníquese con su farmacéutico o medico si no recibió la dosis correcta.
- **No** mastique, corte, triture o trague los comprimidos para suspensión oral.
- Si olvida una dosis de los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni más de lo que su médico le indica que tome.
- Si su hijo no toma la dosis completa, comuníquese con su médico.
- Si da una dosis más alta de abacavir, dolutegravir y lamivudina, busque atención médica de urgencia de inmediato.

**Suministros que no se encuentran incluidos en el envase:**

- Vaso dosificador
- Jeringuilla

Si su hijo no puede utilizar un vaso dosificador, **es posible que necesite utilizar una jeringuilla** para darle el medicamento. Busque consejo médico acerca del tamaño de la jeringuilla que debe utilizar para dar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina.

**También necesitará lo siguiente:**

- Agua potable.
- Una cuchara de té (para medir la cantidad de agua)
- Una taza pequeña (para colocar los comprimidos y el agua)

**Preparación para dar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina**

**Paso 1. Vierta el agua.**

- Mida la cantidad de agua potable dentro de la taza.
- Si la dosis de su hijo es 3 comprimidos, vierta 3 cucharas de té de agua. Si la dosis de su hijo es 4, 5 o 6 comprimidos, vierta 4 cucharas de té de agua.

**Solo utilice agua potable.**

**No** utilice ninguna otra bebida o comida para preparar la dosis.

**Debe disolver los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina en agua potable antes de dárselos a su hijo.**

**Paso 2. Prepare el medicamento**

- Agregue la cantidad recetada de comprimidos al agua.
- Gire la taza lentamente durante 1 o 2 minutos para disolver los comprimidos. El medicamento se tornará opaco. Tenga cuidado de no derramar ninguna gota del medicamento.
- Controle que el medicamento esté listo. Si hay grumos del comprimido, gire la taza hasta que se disuelvan.

Si derrama una parte del medicamento, limpie lo que derramó.

Tire el resto del medicamento preparado y prepare una nueva dosis.

**Debe darle a su hijo su dosis de medicamento dentro de los 30 minutos desde que la preparó.** Si pasaron más de 30 minutos, tire la dosis completa que se encuentra en la taza y prepare una nueva.

**Cómo dar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina**

**Paso 3. Dé el medicamento**

**Utilizando una taza pequeña**

- Asegúrese de que el niño esté en posición vertical. Dele el medicamento preparado al niño.
- Agregue tres cucharadas de té o menos de agua potable a la taza, gírela y désela al niño.
- **Repita la operación si queda algo de medicamento en la taza para asegurarse de que el niño reciba la dosis completa.**

**Utilizando una jeringuilla**

- Coloque la punta de la jeringuilla en el medicamento ya preparado y llene la jeringa con el medicamento levantando el émbolo.
- Coloque la punta de la jeringuilla en la parte interna de la mejilla del niño. Con suavidad, baje el émbolo para darle la dosis lentamente.
- Agregue tres cucharadas de té o menos de agua potable a la taza y gírela. Coloque el resto del medicamento dentro de la jeringuilla y désela al niño.
- **Repita la operación si queda algo de medicamento en la jeringuilla para asegurarse de que el niño reciba la dosis completa.**

Dé tiempo para que el niño trague el medicamento.

**Limpie los elementos de dosificación**

**Paso 4. Limpie los elementos de dosificación que utilizó para dar los comprimidos para suspensión oral de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina**

- Lave todos los elementos de dosificación con agua.
- **Si utiliza una jeringuilla, retire el émbolo de la jeringuilla y lave con agua las partes de la jeringuilla por separado. Deje que ambas partes se sequen por completo antes de armarlas y guardarlas.**
- Ambas partes deben estar limpias al momento de preparar la dosis siguiente.

**Informes sobre efectos secundarios**

Para recibir información acerca de este medicamento, por favor comuníquese con el representante del Titular de la Autorización de Comercialización local.

“Si observa algún efecto secundario con el uso de este medicamento, comuníquelo inmediatamente a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com”.

**Titular de la Autorización Comercial**
**Aurobindo Pharma Limited,**
Hyderabad, Telangana State, India.

**Fabricado por**
APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO**

**"Ablado DT**

**Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina 60 mg/5 mg/30 mg Comprimidos para Suspensão Oral"**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ablado DT (Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina 60 mg/5 mg/30 mg Comprimidos para Suspensão Oral)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película para suspensão oral contém: Sulfato de Abacavir USP equivalente a abacavir 60 mg, Dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 5 mg e Lamivudina USP 30 mg.

Para a lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película para suspensão oral.

Comprimidos de cor rosa, formato oval, sabor a creme de morango, biconvexos, revestidos por película, gravados com 'ADL' em um lado e lisos no outro lado, os comprimidos estão livres de defeitos físicos e de laminação.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são indicados para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes pediátricos com pelo menos 3 meses de idade e com peso de pelo menos 6 kg e inferior a 25 kg.

**Limitações de Uso:** Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral isoladamente não são recomendados em doentes com resistência associada a substituições de integrase ou suspeita clínica de resistência ao inibidor da transferência da cadeia da integrase (INSTI), porque a dose de dolutegravir em abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral é insuficiente nestas subpopulações. Consulte a informação de prescrição completa para dolutegravir.

### 4.2 Posologia e modo de administração

**Posologia**

Abacavir, dolutegravir e lamivudina em combinação fixa estão disponíveis em duas formas farmacêuticas. **Não troque abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos e abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral numa base de miligrama por miligrama devido a diferentes perfis farmacocinéticos para o componente dolutegravir** *[ver Advertências e Precauções (4.4)***.**

Como o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são comprimidos de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada, o que pode levar a uma dosagem subótima para doentes com peso ≥ 25 kg. Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não são recomendados em doentes com peso igual ou superior a 25 kg.

**Posologia Recomendada em Adultos**

Não utilize abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral em adultos porque pode levar a uma dosagem subóptima.

**Dosagem Recomendada e Instruções de Administração para Doentes Pediátricos com Peso Mínimo de 6 kg**

A dosagem recomendada para doentes pediátricos varia de acordo com o peso, conforme apresentado na Tabela 1 abaixo.

**Tabela 1: Dosagem Recomendada de Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral em Doentes Pediátricos**

| Peso Corporal | Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral[a] Número de Comprimidos | Dose Total Diária |
|---|---|---|
| **6 kg a <10 kg** | 3 comprimidos uma vez por dia | 180 mg de abacavir, 15 mg de dolutegravir e 90 mg de lamivudina uma vez por dia |
| **10 kg a <14 kg** | 4 comprimidos uma vez por dia | 240 mg de abacavir, 20 mg de dolutegravir e 120 mg de lamivudina uma vez por dia |
| **14 kg a <20 kg** | 5 comprimidos uma vez por dia | 300 mg de abacavir, 25 mg de dolutegravir e 150 mg de lamivudina uma vez por dia |
| **20 kg a <25 kg** | 6 comprimidos uma vez por dia | 360 mg de abacavir, 30 mg de dolutegravir e 180 mg de lamivudina uma vez por dia |
| **≥25 kg** | Não recomendado | |

[a] O abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são uma combinação de dose fixa contendo 60 mg de abacavir, 5 mg de dolutegravir e 30 mg de lamivudina.

Administrar **abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral** com ou sem alimentos. Instrua os doentes (ou instrua os cuidadores) a **dissolver os comprimidos para suspensão oral em 20 ml de água potável** (se estiver a utilizar 4, 5 ou 6 comprimidos para suspensão oral) **ou 15 ml** (se utilizar 3 comprimidos para suspensão oral) num copo pequeno; agite a suspensão para que não restem grumos. Após a dissolução total, administre a suspensão oral dentro de 30 minutos após misturar. Não engolir os comprimidos para suspensão oral inteiros e, não mastigar, cortar ou esmagar os comprimidos para suspensão oral.

Para crianças que não conseguem utilizar um copo pequeno, pode ser utilizada uma seringa oral de tamanho apropriado para administrar a suspensão oral.

**Recomendação de Dosagem com Certos Medicamentos Concomitantes**

A dose de dolutegravir em abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral (5 mg) é insuficiente quando coadministrada com os medicamentos apresentados na Tabela 2 que podem diminuir as concentrações de dolutegravir; recomenda-se o seguinte regime posológico de dolutegravir.

**Tabela 2: Recomendações de Dosagem para Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral com Medicamentos Coadministrados**

| Medicamento Coadministrado | Recomendação de Dosagem |
|---|---|

| | |
|---|---|
| **Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepina ou rifampicina** | **Em doentes pediátricos com peso de 6 kg <25 kg, deve ser administrada uma dose adicional de dolutegravir baseada no peso separada por 12 horas de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.**<br>• 6 a < 10 kg: administrar uma dose adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 1½ comprimido de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 10 a < 14 kg: administrar uma dose adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 14 a < 20 kg: administrar uma dose adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2½ comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 20 a < 25 kg: administrar uma dose adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 3 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. |

**Não Recomendado Devido à Falta de Ajuste de Dosagem**

Como o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são comprimidos de dose fixa e não a dose não pode ser ajustada, abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não são recomendados em:

- doentes com depuração de creatinina < 30 ml/min e doentes pediátricos com grau semelhante de compromisso renal com base na avaliação da função renal apropriada à idade. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de lamivudina, um componente do abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, em doentes pediátricos com compromisso renal.
- doentes com compromisso hepático ligeiro. Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são contraindicados em doentes com compromisso hepático moderado ou grave *[ver Contraindicações (4.3)]*.

**Método de administração**

Para uso oral

**4.3 Contraindicações**

**Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são contraindicados em doentes:**

- que têm o alelo HLA-B*5701 *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.
- com reação de hipersensibilidade prévia a abacavir, dolutegravir ou lamivudina [*ver Advertências e Precauções (4.4)]*.
- a receber dofetilida devido ao potencial de aumento das concentrações plasmáticas de dofetilida e ao risco de eventos graves e/ou potencialmente fatais com o uso concomitante de dolutegravir *[ver Interações Medicamentosas (4.5)].*
- com compromisso hepático moderado ou grave.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes apresentados na secção 6.1.

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

**Reações de Hipersensibilidade**

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com a utilização de abacavir ou dolutegravir, componentes de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

***Abacavir:*** Ocorreram reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais com regimes contendo abacavir.

As reações de hipersensibilidade ao abacavir incluíram falência de múltiplos órgãos e anafilaxia e ocorreram tipicamente nas primeiras 6 semanas de tratamento com abacavir (o tempo médio de início foi de 9 dias); embora tenham ocorrido reações de hipersensibilidade ao abacavir em qualquer momento durante o tratamento *[ver Efeitos indesejáveis (4.8)]***.** Os doentes portadores do alelo HLA-B*5701 apresentam maior risco de reações de hipersensibilidade ao abacavir; embora os doentes que não possuem o alelo HLA-B*5701 tenham desenvolvido reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipersensibilidade ao abacavir em aproximadamente 206 (8%) dos 2.670 doentes em 9 ensaios clínicos com produtos contendo abacavir nos quais o rastreio do HLA-B*5701 não foi realizado. A incidência de suspeitas de reações de hipersensibilidade ao abacavir em ensaios clínicos foi de 1% quando foram excluídos os indivíduos portadores do alelo HLA-B*5701. Em qualquer doente tratado com abacavir, o diagnóstico clínico de reação de hipersensibilidade deve continuar a ser a base da tomada de decisão clínica.

Devido ao severo potencial de reações de hipersensibilidade graves e possivelmente fatais com abacavir:

- Todos os doentes devem ser examinados quanto ao alelo HLA-B*5701 antes de iniciar a terapia com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou reiniciar a terapia com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, a menos que os doentes tenham uma avaliação do alelo HLA-B*5701.
- Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são contraindicados em doentes com reação de hipersensibilidade prévia ao abacavir e em doentes positivos para HLA-B*5701.
- Antes de iniciar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, reveja o histórico médico para a exposição prévia a qualquer produto contendo abacavir. NUNCA reiniciar o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou qualquer outro medicamento contendo abacavir após uma reação de hipersensibilidade ao abacavir, independentemente do estado HLA-B*5701.
- Para reduzir o risco de uma reação de hipersensibilidade potencialmente fatal, independentemente do estado de HLA-B*5701, interromper imediatamente o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral se houver suspeita de reação de hipersensibilidade, mesmo quando outros diagnósticos forem possíveis (p.e., início agudo de doenças respiratórias, tais como pneumonia, bronquite, faringite ou gripe; gastroenterite; ou reações a outros medicamentos). O estado clínico, incluindo a química hepática, deve ser monitorizada e a terapia apropriada iniciada.
- Se uma reação de hipersensibilidade não puder ser descartada, não reiniciar o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou qualquer outro produto contendo abacavir porque os sintomas mais graves, os quais podem incluir hipotensão com risco de vida e morte, podem ocorrer em poucas horas.
- Clinicamente, não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral seria causada por abacavir ou dolutegravir. Portanto, nunca reiniciar o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou qualquer outro produto contendo abacavir ou dolutegravir em doentes que interromperam a terapia com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devido a uma reação de hipersensibilidade.
- Se for descartada uma reação de hipersensibilidade, os doentes podem reiniciar o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Raramente, os doentes que interromperam o abacavir por outras razões que não os sintomas de hipersensibilidade também experienciaram reações potencialmente fatais poucas horas após o reiniciar da terapêutica com abacavir. Portanto, a reintrodução abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, ou qualquer outro produto contendo abacavir, é recomendada apenas se existir acesso imediato a cuidados médicos.

**Dolutegravir:** Foram notificadas reações de hipersensibilidades e foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, por vezes, disfunção de órgãos, incluindo lesão hepática. Os eventos foram notificados em <1% dos indivíduos que receberam dolutegravir nos ensaios clínicos de Fase 3. Interromper o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e outros agentes suspeitos imediatamente se surgirem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitados a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas ou descamação da pele, bolhas ou lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema, dificuldade respiratória).

O estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, deve ser monitorizado e a terapia apropriada iniciada. O atraso na interrupção do tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou outros agente suspeito após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal.

Clinicamente, não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral seria causada por abacavir ou dolutegravir. Portanto, nunca reiniciar o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou qualquer outro produto contendo abacavir ou dolutegravir em doentes que interromperam a terapia com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devido a uma reação de hipersensibilidade.

**Doentes com Infeção Conjunta com VIH-1 e VHB: Emergência de VHB Resistente à Lamivudina e o Risco de Exacerbações Pós-tratamento do VHB**

Todos os doentes com VIH-1 devem ser testados quanto à presença de VHB antes ou durante o início do tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

**Emergência de VHB Resistente à Lamivudina:** A segurança e eficácia da lamivudina não foram estabelecidas para o tratamento do VHB crónico em indivíduos duplamente infetados com VIH-1 e VHB. A emergência de variantes de VHB associadas à resistência à lamivudina foi notificada em indivíduos infetados pelo VIH-1 que receberam regimes antirretrovirais contendo lamivudina na presença de infeção concomitante por VHB. Se for tomada a decisão de administrar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral a doentes com infeção conjunta por VIH-1 e VHB, deve ser considerado o tratamento adicional para o tratamento apropriado do VHB crónico; caso contrário, considere um regime alternativo.

**Exacerbações Agudas Graves do VHB em Doentes com Infeção Conjunta por VIH-1 e VHB:** Foram notificadas exacerbações agudas graves do VHB em doentes com coinfecção por VIH-1 e VHB e que interromperam os produtos contendo lamivudina, e podem ocorrer com a interrupção de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Os doentes com coinfecção por VIH-1 e VHB que interromperam o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Caso apropriado, a terapia anti-VHB pode ser justificada, especialmente em indivíduos com doença hepática avançada ou cirrose, uma vez que a exacerbação da hepatite pós-tratamento pode levar à descompensação hepática e a insuficiência hepática.

**Hepatotoxicidade**

Foram notificados eventos adversos hepáticos em doentes a receber um regime contendo dolutegravir *[ver Efeitos indesejáveis (4.8)]*. **Os doentes com hepatite B ou C subjacente podem ter um risco acrescido de agravamento ou desenvolvimento de aumento das transaminases com a utilização de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral** *[ver Efeitos indesejáveis (4.8)].* Em alguns casos, os aumentos das transaminases foram consistentes com a síndrome de reconstituição imunitária ou reativação da hepatite B, particularmente no contexto em que a terapia anti-hepatite foi suspensa. Também foram notificados casos de toxicidade hepática, incluindo bioquímica hepática sérica elevada, hepatite e insuficiência hepática aguda em doentes a receber um regime contendo dolutegravir, que não tinham doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificáveis. Foram notificadas lesões hepáticas induzidas por medicamentos que levam a transplante hepático com abacavir, dolutegravir e lamivudina. Recomenda-se a monitorização da hepatotoxicidade.

**Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose**

Foram notificadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com a utilização de nucleosídeos análogos, incluindo abacavir e lamivudina (componentes de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral). A maioria destes casos ocorreu em mulheres. O sexo feminino e a obesidade podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose em doentes tratados com antirretrovirais análogos nucleosídeos. O tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral deve ser suspenso em qualquer indivíduo que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose lática ou hepatotoxicidade pronunciada, a qual pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas das transaminases.

**Toxicidade Embriofetal**

Um estudo observacional em andamento demonstrou uma associação entre dolutegravir e um risco aumentado de defeitos do tubo neural quando o dolutegravir foi administrado no momento da conceção e no início da gravidez.

**Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas**

O uso concomitante de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e outros medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a *[ver Contraindicações (4.3), Interações Medicamentosas (4.5)]:*

- Perda do efeito terapêutico de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e possível desenvolvimento de resistência.
- Possíveis reações adversas clinicamente significativas de maiores exposições aos fármacos concomitantes.

Ver a Tabela 6 para obter as etapas para prevenir ou tratar essas interações medicamentosas significativas possíveis e conhecidas, incluindo recomendações de dosagem. Considerar o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapia com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, rever os medicamentos concomitantes durante a terapia com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e, monitorizar as reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

**Síndrome de Reconstituição Imunitária**

A síndrome de reconstituição imunitária foi notificada em doentes tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Durante a fase inicial da combinação de tratamento antirretroviral, os doentes cujo sistema imunitária responde, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infeção por *Mycobacterium avium,* citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), a qual pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Também foram notificadas doençass autoimunes (tais como doença de Graves, poliomiosite, síndrome de Guillain-Barré, hepatite autoimune) no contexto de reconstituição imunitária; no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

**Diferentes Formulações Não São Intercambiáveis**

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos e abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não são bioequivalentes e não são intercambiáveis numa base de miligramas por miligramas. Se um doente pediátrico mudar dos comprimidos para suspensão oral para os comprimidos, a dosagem deverá ser ajustada. A dosagem incorreta de uma determinada formulação pode resultar em subdosagem e perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ou possíveis reações adversas clinicamente significativas de uma maior exposição dos componentes individuais.

**Enfarte do Miocárdio**

Vários estudos epidemiológicos prospetivos e observacionais notificaram uma associação com a utilização de abacavir e o risco de enfarte do miocárdio (IM). As meta-análises de ensaios clínicos randomizados e controlados não observaram risco excessivo de IM em indivíduos tratados com abacavir em comparação com os indivíduos controlo. Até ao momento, não existe nenhum mecanismo biológico estabelecido para explicar um aumento potencial no risco. Na totalidade, os dados disponíveis dos estudos observacionais e dos ensaios clínicos controlados mostram inconsistência; portanto, a evidência de uma relação causal entre o abacavir e o risco de enfarte do miocárdio é inconclusiva.

Como precaução, o risco subjacente de doença cardíaca coronária deve ser considerado ao prescrever terapêuticas antirretrovirais, incluindo o abacavir, e devem ser tomadas medidas para minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por ex., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

**Uso Pediátrico**

Os dados clínicos que apoiam a utilização de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral em doentes pediátricos com infeção por VIH-1 com idade mínima de 3 meses e a pesar pelo menos 6 kg é derivado dos ensaios pediátricos que se seguem, realizados anteriormente utilizando o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos e abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral ou os componentes individuais:

- A segurança, farmacocinética e atividade antiviral (eficácia) de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral foram estabelecidas

através de um ensaio clínico multicêntrico aberto (IMPAACT 2019), no qual indivíduos pediátricos de idade inferior a 12 anos e peso mínimo de 6 kg e menor que 40 kg infetados pelo VIH-1, sem experiência prévia no tratamento ou com experiência no tratamento, foram tratados com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos ou abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral *[ver Efeitos indesejáveis (4.8)]*.

- A segurança e a eficácia de abacavir e lamivudina uma vez por dia foram estabelecidas com um ensaio multicêntrico randomizado (ARROW [COL105677]) em indivíduos entre os 3 meses e os 17 anos de idade, infetados pelo VIH-1–, sem experiência prévia no tratamento com um regime de primeira linha contendo abacavir e lamivudina, usando a combinação de lamivudina e abacavir ou dose fixa de abacavir e lamivudina *[ver Efeitos indesejáveis (4.8)]*.
- A segurança, a farmacocinética e a atividade antiviral (eficácia) de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral foram estabelecidas através de um ensaio clínico a decorrer, aberto, multicêntrico e de determinação de dose (IMPAACT P1093), no qual indivíduos pediátricos e adolescentes de idades entre as 4 semanas a <18 anos de idade e com peso de pelo menos 3 kg, infetados pelo VIH-1–, sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento com INSTI, foram tratados com dolutegravir mais terapia de base otimizada *[ver Efeitos indesejáveis (4.8)]*.
- Os dados farmacocinéticos adicionais foram avaliados em 2 subestudos farmacocinéticos no ODYSSEY, um ensaio aberto, randomizado, de não inferioridade a decorrer, para avaliar a segurança, eficácia e os parâmetros farmacocinéticos de dolutegravir mais dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs) (principalmente abacavir e lamivudina) em comparação com o tratamento padrão em indivíduos pediátricos infetados– pelo VIH-1 com idade inferior a 18 anos.

Globalmente, o perfil de segurança e eficácia de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral em doentes pediátricos é comparável ao observado em adultos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de lamivudina em doentes pediátricos com compromisso renal.

A segurança e eficácia de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não foram estabelecidas em doentes pediátricos com idade inferior a 3 meses ou peso inferior a 6 kg.

**Doentes com Função Renal Comprometida**

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não são recomendadas em doentes com depuração de creatinina < 30 ml/min e doentes pediátricos com grau semelhante de compromisso renal com base na avaliação da função renal apropriada à idade, porque abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são uma combinação de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada. Se for necessária uma redução da dose de lamivudina, um componente de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, para os doentes com depuração da creatinina <30 ml/min e doentes pediátricos com uma grau de compromisso renal similar baseado na avaliação da função renal apropriada à idade, devem ser utilizados os componentes individuais.

Os doentes a receber abacavir, dolutegravir e lamivudina com depuração de creatinina entre 30 e 49 ml/min, podem apresentar uma exposição à lamivudina (AUC) 1,6 a 3,3 vezes maior do que os doentes com depuração de creatinina ≥ 50 ml/min. Não existem dados de segurança de ensaios randomizados e controlados que comparem abacavir, dolutegravir e lamivudina com os componentes individuais em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min que receberam a dose ajustada de lamivudina. Além disso, não existem dados disponíveis sobre a utilização de lamivudina em doentes pediátricos com compromisso renal. Nos ensaios originais de registo da lamivudina em combinação com a zidovudina, as exposições mais elevadas à lamivudina foram associadas a taxas mais elevadas de toxicidade hematológica (neutropenia e anemia), embora as interrupções devido a neutropenia ou anemia tenham ocorrido em < 1% dos indivíduos.

Os doentes com depuração sustentada de creatinina entre 30 e 49 ml/min ou os doentes pediátricos com grau semelhante de compromisso renal com base na avaliação da função renal apropriada à idade que recebem abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser monitorizados quanto à toxicidade hematológica. Se ocorrer neutropenia ou anemia nova ou agravada, recomenda-se o ajuste da dose de lamivudina, de acordo com as informações de prescrição de lamivudina. Se for indicado o ajuste posológico de lamivudina, o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser interrompidos e devem ser utilizados os componentes individuais para construir o regime de tratamento.

**Doentes com Função Hepática Comprometida**

O abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são uma combinação de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada. Se for necessária uma redução da dose de abacavir, um componente de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, em doentes com compromisso hepático ligeiro (pontuação de Child-Pugh A), devem ser utilizados os componentes individuais.

A segurança, eficácia e propriedades farmacocinéticas do abacavir não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação de Child-Pugh B) ou grave (pontuação de Child-Pugh C); portanto, o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são contraindicados nestes pacientes *[ver Contraindicações (4.3)]*.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

**Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes**

*In vitro*, o dolutegravir inibiu os transportadores renais de catiões orgânicos, (OCT)2 ($IC_{50}$ = 1,93 microM) e o transportador de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)1 ($IC_{50}$ = 6,34 microM). *In vivo*, o dolutegravir inibe a secreção tubular de creatinina pela inibição do OCT2 e potencialmente do MATE1. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos eliminados via OCT2 ou MATE1 (dofetilida, dalfampridina e metformina) [*ver Contraindicações (4.3)*].

*In vitro*, o dolutegravir inibiu os transportadores renais basolaterais, transportador de aniões orgânicos (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2,12 microM) e OAT3 ($IC_{50}$ = 1,97 microM). No entanto, in v*ivo*, o dolutegravir não alterou as concentrações plasmáticas de tenofovir ou para-amino hipurato, substratos do OAT1 e OAT3.

*In vitro*, o dolutegravir não inibiu ($CI_{50}$ > 50 microM) as seguintes: citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferase (UGT)1A1 UGT2B7, glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP), bomba de efluxo de sal biliar (BSEP), polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistência a múltiplos fármacos (MRP)2 ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados e nos resultados dos ensaios de interação medicamentosa, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos destas enzimas ou transportadores.

Nos ensaios de interação medicamentosa, o dolutegravir não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética dos seguintes medicamentos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina e contracetivos orais contendo norgestimato e etinilestradiol. Utilizando as comparações de estudos cruzados com os históricos de dados farmacocinéticos para cada medicamento em interação, o dolutegravir não pareceu afetar a farmacocinética dos seguintes medicamentos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir e boceprevir.

**Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética de Dolutegravir**

O dolutegravir é metabolizado pelo UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A. O dolutegravir também é um substrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP e da P-gp *in vitro*. Os medicamentos que induzem estas enzimas e transportadores podem diminuir a concentrações plasmáticas de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico do dolutegravir.

A administração conjunta de dolutegravir e outros medicamentos que inibem estas enzimas pode aumentar a concentrações plasmáticas de dolutegravir.

A etravirina reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir, mas o efeito da etravirina foi atenuado pela coadministração de lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, e espera-se que seja atenuado pelo atazanavir/ritonavir (Tabela 6).

*In vitro***,** o dolutegravir não foi um substrato de OATP1B1 ou OATP1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisona, rifabutina e omeprazol não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética do dolutegravir.

**Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas**

Não foram realizados ensaios de interação medicamentosa com os comprimidos de combinação de dose fixa de abacavir, dolutegravir e lamivudina.

As informações sobre possíveis interações medicamentosas com os componentes individuais de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são fornecidas abaixo. Estas recomendações baseiam-se nos ensaios de interação medicamentosa ou nas interações previstas devido à magnitude esperada da interação e potencial para eventos adversos graves ou perda de eficácia *[ver Contraindicações (4.3)].*

**Tabela 6: Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas para Dolutegravir: Podem Ser Recomendadas Alterações da Dose com Base nos Ensaios de Interação Medicamentosa ou nas Interações Previstas**

| **Classe de Medicamentos Concomitantes: Nome do Medicamento** | **Efeito na Concentração** | **Comentário Clínico** |
|---|---|---|
| **Agentes Antivirais VIH-1** | | |
| **Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa:** Etravirina | ↓ Dolutegravir | A utilização de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral com etravirina sem coadministração de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir não é recomendada. |
| **Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa:** Efavirenz | ↓ Dolutegravir | Em doentes pediátricos com **peso de 6 <25 kg,** deve ser administrada uma dose adicional de dolutegravir baseada no peso separada por 12 horas de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.<br>• 6 a < 10 kg: administrar uma dose adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 1½ comprimido de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral<br>• 10 a < 14 kg: administrar uma dose adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 14 a < 20 kg: administrar uma dose adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2½ comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 20 a < 25 kg: administrar uma dose adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 3 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. |
| **Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa:** Nevirapina | ↓ Dolutegravir | Evitar a coadministração com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem. |
| **Inibidores da protease:** Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir | Em doentes pediátricos com **peso de 6 <25 kg**, deve ser administrada uma dose adicional de dolutegravir baseada no peso separada por 12 horas de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.<br>• 6 a < 10 kg: administrar uma dose adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 1½ comprimido de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 10 a < 14 kg: administrar uma dose adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 14 a < 20 kg: administrar uma dose adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2½ comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 20 a < 25 kg: administrar uma dose adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 3 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. |
| **Outros Agentes** | | |
| **Antiarrítmicos:** Dofetilida | ↑ Dofetilida | A coadministração é contraindicada com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral *[ver Contraindicações (4.3)]***.** |
| **Bloqueador dos canais de potássio:** Dalfampridina | ↑ Dalfampridina | Níveis elevados de dalfampridina aumentam o risco de convulsões. Os potenciais benefícios de tomar dalfampridina concomitantemente com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser considerados em relação ao risco de convulsões nesses doentes. |

| | | |
|---|---|---|
| Carbamazepina | ↓ Dolutegravir | Em doentes pediátricos com **peso de 6 <25 kg**, deve ser administrada uma dose adicional de dolutegravir baseada no peso separada por 12 horas de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.<br>• 6 a < 10 kg: administrar uma dose adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 1½ comprimido de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 10 a < 14 kg: administrar uma dose adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 14 a < 20 kg: administrar uma dose adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2½ comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 20 a < 25 kg: administrar uma dose adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 3 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. |
| Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital<br>Erva de S. Joã**o (***Hypericum perforatum***)** | ↓ Dolutegravir | Evitar a coadministração com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem. |
| **Medicamentos contendo catiões polivalentes (por ex., Mg ou Al):**<br>Antiácidos[a] ou laxantes contendo catiões<br>Sucralfato<br>Medicamentos tamponados | ↓ Dolutegravir | Administrar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral 2 horas antes ou 6 horas após tomar medicamentos contendo catiões polivalentes. |
| **Suplementos orais de cálcio ou ferro, incluindo multivitamínicos contendo cálcio ou ferro** | ↓ Dolutegravir | Quando tomado com alimentos, abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e os suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio ou ferro podem ser tomados ao mesmo tempo. Sob condições de jejum, o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral deve ser tomado 2 horas antes ou 6 horas após a ingestão de suplementos contendo cálcio ou ferro. |
| Metformina | ↑ Metformina | Consultar as informações de prescrição da metformina para avaliar o benefício e o risco da utilização concomitante de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e metformina. |
| Rifampicina | ↓ Dolutegravir | Em doentes pediátricos com **peso de 6 <25 kg**, deve ser administrada uma dose adicional de dolutegravir baseada no peso separada por 12 horas de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.<br>• 6 a < 10 kg: administrar uma dose adicional de 15 mg de dolutegravir (3 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 1½ comprimido de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 10 a < 14 kg: administrar uma dose adicional de 20 mg de dolutegravir (4 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 14 a < 20 kg: administrar uma dose adicional de 25 mg de dolutegravir (5 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 2½ comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral,<br>• 20 a < 25 kg: administrar uma dose adicional de 30 mg de dolutegravir (6 comprimidos de dolutegravir de 5 mg para suspensão oral ou 3 comprimidos de dolutegravir de 10 mg para suspensão oral), 12 horas após abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. |

***Metadona:*** *Abacavir:* Num ensaio de 11 indivíduos infetados pelo VIH-1– que receberam terapêutica de manutenção com metadona com 600 mg de abacavir duas vezes por dia (duas vezes a dose atualmente recomendada), a depuração oral da metadona aumentou. Esta alteração não irá resultar numa modificação da dose de metadona na maioria dos doentes; no entanto, pode ser necessário um aumento da dose de metadona num pequeno número de doentes.

**Sorbitol:** *Lamivudina:* A administração concomitante de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou numa redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Sempre que possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com medicamentos contendo lamivudina.

**Riociguat:** *Abacavir:* A coadministração com abacavir, dolutegravir e lamivudina resultou num aumento da exposição ao riociguat, o que pode aumentar o risco de reações adversas ao riociguat. A dose de riociguat poderá necessitar de ser reduzida.

**4.6 Fertilidade, gravidez e lactação**

**Gravidez**

Os dados de um estudo de vigilância em andamento sobre desfechos de parto identificaram um risco aumentado de defeitos do tubo neural quando o abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral é administrado no momento da conceção. Como os defeitos relacionados ao fecho do tubo neural ocorrem desde a conceção até as primeiras 6 semanas de gestação, os embriões expostos ao dolutegravir desde a conceção até as primeiras 6 semanas de gestação estão em potencial risco.

Não existem dados humanos suficientes sobre o utilização de abacavir, dolutegravir e lamivudina durante a gravidez para avaliar definitivamente o risco associado ao medicamento para defeitos congénitos e aborto espontâneo. O risco de fundo para defeitos congénitos maiores para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, a taxa de base estimada para defeitos congénitos maiores e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respetivamente.

Nos estudos de reprodução em animais, não foi observada evidência de resultados adversos no desenvolvimento com dolutegravir em exposições sistémicas (AUC) menores que (coelhos) e aproximadamente 50 vezes (ratos) à exposição em humanos na dose humana recomendada (RHD). A administração oral de

abacavir a fêmeas de rato gestantes durante a organogénese resultou em malformações fetais e outras toxicidades embrionárias e fetais com exposições 35 vezes superiores à exposição humana (AUC) na RHD. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento após a administração oral de abacavir a fêmeas de coelho gestantes durante a organogénese com exposições aproximadamente 9 vezes a exposição humana (AUC) no RHD. A administração oral de lamivudina a fêmeas de coelho gestantes durante a organogénese resultou em letalidade embrionária com uma exposição humana (AUC) semelhante à RHD; no entanto, não foi observado efeito adverso no desenvolvimento com a administração oral de lamivudina a fêmeas de rato gestantes durante a organogénese em concentrações plasmáticas ($C_{máx.}$) 35 vezes a RHD.

Dolutegravir: Num estudo de vigilância do resultado do nascimento em Botswana, ocorreram 7 casos de defeitos do tubo neural entre os 3.591 partos notificados (0,19%) em mulheres que foram expostas a regimes contendo dolutegravir no momento da conceção. Em comparação, as frequências de prevalência de defeito do tubo neural foram de 0,11% (21/19.361 partos) no braço sem dolutegravir e 0,07% (87/119.630 partos) no braço não infetado pelo VIH. Os sete casos notificados com dolutegravir incluíram 3 casos de mielomeningocele, 2 casos de encefalocele e um caso de cada, de anencefalia e iniencéfala. No mesmo estudo, não foram identificados aumentos do risco de defeitos do tubo neural em mulheres que iniciaram dolutegravir durante a gravidez. Dois bebés de 4.448 (0,04%) partos de mulheres que iniciaram dolutegravir durante a gravidez apresentaram um defeito no tubo neural, em comparação com 5 bebés de 6.748 (0,07%) partos de mulheres que iniciaram regimes sem dolutegravir durante a gravidez. Os riscos notificados de defeitos do tubo neural por grupos de tratamento basearam-se nas análises intermediárias do estudo de vigilância a decorrer em Botswana. Não se sabe se as características iniciais foram equilibradas entre os grupos de tratamento do estudo. As tendências de associação observadas podem mudar à medida que os dados se acumulam.

Os dados analisados até o momento de outras fontes, incluindo APR, ensaios clínicos e dados pós-comercialização, são insuficientes para abordar definitivamente o risco de defeitos do tubo neural com dolutegravir.

Os dados do estudo de vigilância do resultado do nascimento descrito acima e das fontes pós-comercialização com mais de 1.000 resultados de gravidez de exposição no segundo e terceiro trimestre em mulheres grávidas não indicam nenhuma evidência de aumento do risco de resultados adversos no parto.

Com base nos relatórios prospetivos para a APR de mais de 1.000 exposições a regimes contendo dolutegravir durante a gravidez, resultando em nados-vivos (incluindo mais de 634 expostas no primeiro trimestre), a prevalência de defeitos congénitos em nados-vivos foi de 3,3% (IC 95%: 2,1% a 5,0%) com exposição no primeiro trimestre a regimes contendo dolutegravir e 5,1% (IC 95%: 3,2% a 7,7%) com exposição no segundo/terceiro trimestre a regimes contendo dolutegravir. Na população de referência dos EUA do Programa Metropolitano de Defeitos Congénitos de Atlanta (MACDP), a frequência de defeitos congénitos foi de 2,7%.

Foi demonstrado que o dolutegravir atravessa a placenta. Num ensaio clínico no Uganda e na África do Sul em mulheres a receber dolutegravir 50 uma vez por dia durante o último trimestre de gravidez, a proporção da concentração mediana de dolutegravir no cordão umbilical fetal para aquela no plasma periférico materno foi de 1,21 (intervalo 0,51-2,11) (n = 15).

Abacavir: Com base nos relatórios prospetivos para a APR de mais de 2.700 exposições ao abacavir durante a gravidez resultando em nados-vivos (incluindo 1.391 expostas no primeiro trimestre), não existiu diferença entre o risco global de defeitos congénitos para o abacavir em comparação com a frequência de defeitos congénitos de base de 2,7% na população de referência dos EUA do MACDP. A prevalência de defeitos congénitos em nados-vivos foi de 3,2% (IC de 95%: 2,3% a 4,2%) após a exposição no primeiro trimestre a regimes contendo abacavir e 3,0% (IC 95%: 2,1% a 4,0%) após exposição no segundo e terceiro trimestres a regimes contendo abacavir.

Foi demonstrado que o abacavir atravessa a placenta e as concentrações no plasma neonatal ao nascimento foram essencialmente iguais às do plasma materno no momento do parto.

Lamivudina: Com base nos relatórios prospetivos para a APR de mais de 12.900 exposições à lamivudina durante a gravidez resultando em nados-vivos (incluindo 5.472 expostas no primeiro trimestre), não existiu diferença entre o risco global de defeitos congénitos para a lamivudina em comparação com a frequência de defeitos congénitos de base de 2,7% na população de referência dos EUA do MACDP. A prevalência de defeitos congénitos em nados-vivos foi de 3,1% (IC de 95%: 2,7% a 3,6%) após a exposição no primeiro trimestre a regimes contendo lamivudina e 2,9% (IC 95%: 2,5% a 3,3%) após exposição no segundo e terceiro trimestres a regimes contendo lamivudina.

A farmacocinética da lamivudina foi estudada em mulheres grávidas durante 2 ensaios clínicos realizados na África do Sul. Os ensaios avaliaram a farmacocinética em 16 mulheres com 36 semanas de gestação que utilizaram 150 mg de lamivudina duas vezes por dia com zidovudina, 10 mulheres com 38 semanas de gestação que utilizaram 150 mg de lamivudina duas vezes por dia com zidovudina e 10 mulheres com 38 semanas de gestação que utilizaram lamivudina 300 mg duas vezes por dia sem outros antirretrovirais. Estes ensaios não foram concebidos ou desenvolvidos para fornecer informações de eficácia. As concentrações de lamivudina foram geralmente semelhantes nas amostras de soro materno, neonatal e do cordão umbilical. Num subconjunto de indivíduos, foram colhidas amostras de líquido amniótico após rutura natural das membranas e confirmou-se que a lamivudina atravessa a placenta em seres humanos. Com base nos dados limitados no momento do parto, as concentrações medianas (intervalo) de lamivudina no líquido amniótico foram 3,9 vezes (1,2 a 12,8 vezes) superiores em comparação com as concentrações séricas maternas emparelhadas (n = 8).

**Lactação**

Abacavir, dolutegravir e lamivudina estão presentes no leite materno humano. Não existem informações sobre os efeitos do abacavir, dolutegravir e lamivudina no lactente ou os efeitos do medicamento na produção de leite.

**Fertilidade**

Não existem dados sobre os efeitos do dolutegravir, abacavir ou lamivudina na fertilidade humana masculina ou feminina. Os estudos em animais não indicam efeitos do dolutegravir, abacavir ou lamivudina na fertilidade humana masculina ou feminina.

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não tem influência ou tem influência insignificante na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados de que foram notificadas tonturas durante o tratamento com dolutegravir.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

**As seguintes reações adversas são discutidas em outras seções da rotulagem:**

- Reação de hipersensibilidade grave e potencialmente fatal *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.
- Exacerbações da hepatite B *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.
- Hepatotoxicidade *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.
- Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.
- Síndrome de reconstituição imunitária *[ver Advertências e Precauções (4.4]*.
- enfarte do miocárdio *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.

Uma vez que os ensaios clínicos são conduzidos sob uma gama de condições variáveis, as frequências de reações adversas observadas do fármaco não podem ser comparadas diretamente com as frequências nos ensaios clínicos de outro fármaco e podem não refletir as frequências observadas na prática clínica.

**Ensaios Clínicos em Adultos:** *Reações Hipersensibilidade Graves e Fatais Associadas ao Abacavir:* Nos ensaios clínicos, ocorreram reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais com abacavir, um componente de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral *[ver Advertências e Precauções (4.4)]***.** Estas reações foram caracterizadas por 2 ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: (1) febre; (2) erupção cutânea; (3) sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vómitos, diarreia ou dor abdominal); (4) sintomas constitucionais (incluindo mal-estar generalizado, fadiga ou dores); (5) sintomas respiratórios (incluindo dispneia, tosse ou faringite). Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir incluem febre e/ou erupção cutânea como parte da síndrome.

Outros sinais e sintomas incluem letargia, cefaleia, mialgia, edema, artralgia e parestesia. Anafilaxia, insuficiência hepática, insuficiência renal, hipotensão, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória, miólise e morte ocorreram em associação com estas reações de hipersensibilidade. Os achados físicos incluíram linfadenopatia, lesões nas membranas mucosas (conjuntivite e ulcerações na boca) e erupção cutânea maculopapular ou urticariforme

(embora alguns doentes apresentassem outros tipos de erupção cutânea e outros não apresentassem erupção cutânea). Ocorreram notificações de eritema multiforme. As anomalias laboratoriais incluíram análises químicas hepáticas elevadas, creatina fosfoquinase elevada, creatinina elevada e linfopenia e achados anormais de radiografia de tórax (predominantemente infiltrados, os quais eram localizados).

*Reações Graves de Hipersensibilidade ao Dolutegravir***:** Nos ensaios clínicos, ocorreram reações de hipersensibilidade com dolutegravir, um componente de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral *[ver Advertências e Precauções (4.4)]***.** Estas reações de hipersensibilidades caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, às vezes, disfunção de órgãos, incluindo lesão hepática.

*Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) Emergentes do Tratamento Adicionais com Uso de Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina:* A avaliação de segurança do abacavir, dolutegravir e lamivudina baseia-se principalmente na análise de dados de um ensaio randomizado, internacional, multicêntrico, de dupla-ocultação e controlado por ativo, o SINGLE (ING114467) e apoiada por dados de doentes com experiência no tratamento, indivíduos sem experiência prévia no tratamento com INSTI do SAILING (ING111762) e por dados de outros ensaios com indivíduos sem experiência prévia no tratamento. Consulte a informação de prescrição completa para dolutegravir.

Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento: No SINGLE, 833 indivíduos adultos foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de dolutegravir 50 mg com dose fixa de abacavir e lamivudina uma vez por dia (n = 414) ou dose fixa de efavirenz/emtricitabina/tenofovir uma vez por dia (n = 419) (o tratamento do estudo foi ocultado até a Semana 96 e aberto da Semana 96 até a Semana 144). Ao longo de 144 semanas, a frequência de eventos adversos que levaram à interrupção foi de 4% em indivíduos que receberam dolutegravir + dose fixa de abacavir e lamivudina e de 14% em indivíduos que receberam efavirenz/emtricitabina/tenofovir uma vez por dia.

As RAMs emergentes do tratamento de intensidade moderada a grave observadas em pelo menos 2% dos indivíduos em qualquer braço de tratamento no ensaio SINGLE são fornecidas na Tabela 3.

**Tabela 3: Reações Adversas Emergentes do Tratamento de Pelo Menos Intensidade Moderada (Graus 2 a 4) e Pelo Menos 2% de Frequência em Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento no SINGLE (Análise da Semana 144)**

| Reação Adversa | dolutegravir + abacavir e lamivudina Uma Vez por Dia (n = 414) | efavirenz/emtricitabina/tenofovir Uma Vez por Dia (n = 419) |
|---|---|---|
| **Psiquiátricas** | | |
| Insónia | 3% | 3% |
| Depressão | 1% | 2% |
| Sonhos anormais | <1% | 2% |
| **Sistema Nervoso** | | |
| Tonturas | <1% | 5% |
| Cefaleia | 2% | 2% |
| **Gastrointestinal** | | |
| Náuseas | <1% | 3% |
| Diarreia | <1% | 2% |
| **Afeções Gerais** | | |
| Fadiga | 2% | 2% |
| **Pele e Tecidos Subcutâneos** | | |
| Erupção cutânea[a] | <1% | 6% |
| **Ouvido e Labirinto** | | |
| Vertigens | 0 | 2% |

[a] Inclui termos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção pruriginosa e erupção medicamentosa.

Indivíduos Com Experiência no Tratamento: O SAILING é um estudo internacional, de dupla-ocultação, em indivíduos adultos sem experiência prévia no tratamento com INSTI e com experiência em tratamento antirretroviral. Os indivíduos foram randomizados e receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia com o regime de base selecionado pelo investigador consistindo em até 2 agentes, incluindo pelo menos um agente totalmente ativo. Às 48 semanas, a frequência de eventos adversos que levaram à interrupção foi consistente com a observada na população geral de doentes sem experiência prévia no tratamento.

As RAMs observadas no subgrupo de indivíduos que receberam dolutegravir + abacavir e lamivudina foram geralmente consistentes com as observadas na população geral de doentes sem experiência prévia no tratamento.

*Reações Adversas Menos Frequentes Observadas nos Ensaios Clínicos: As seguintes reações adversas ocorreram em < 2% dos indivíduos sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento em qualquer um dos ensaios. Estes eventos foram incluídos devido à sua gravidade e/ou avaliação de possível relação causal.*

Doenças Gastrointestinais: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, vómitos.

Afeções Gerais: Febre, letargia.

Afeções Hepatobiliares: Hepatite.

Doenças do Metabolismo e da Nutrição: Anorexia, hipertrigliceridemia.

Doenças Musculosqueléticas: Artralgia, miosite.

Doenças do Sistema Nervoso: Sonolência.

Perturbações do Foro Psiquiátrico: Ideação, tentativa, comportamento ou conclusão suicida. Estes eventos foram observados principalmente em indivíduos com história pré-existente de depressão ou outra doença psiquiátrica. Pesadelos e perturbações do sono.

Doenças Renais e Urinárias: Compromisso renal.

Afeções Cutâneas e dos Tecidos Subcutâneos: Prurido.

*Anomalias Laboratoriais:* Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento: As anomalias laboratoriais selecionadas (Graus 2 a 4) com um grau de agravamento desde o início e representando a toxicidade de pior grau em pelo menos 2% dos indivíduos no SINGLE são apresentadas na Tabela 4. A média da alteração desde o início observada para os valores lipídicos selecionados é apresentada na Tabela 5.

**Tabela 4. Anomalias Laboratoriais Selecionadas (Graus 2 a 4) em Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento no SINGLE (Análise da Semana 144)**

| Anomalias Laboratoriais | dolutegravir + abacavir e lamivudina Uma Vez por Dia (n = 414) | efavirenz/emtricitabina/tenofovir Uma Vez por Dia (n = 419) |
|---|---|---|
| ALT | | |
| Grau 2 (>2,5-5,0 x LSN) | 3% | 5% |
| Grau 3 a 4 (>5,0 x LSN) | 1% | <1% |

| | | |
|---|---|---|
| AST<br>Grau 2 (>2,5-5,0 x LSN)<br>Grau 3 a 4 (>5,0 x LSN) | <br>3%<br>1% | <br>4%<br>3% |
| Creatina quinase<br>Grau 2 (6,0-9,9 x LSN)<br>Grau 3 a 4 (≥10,0 x LSN) | <br>5%<br>7% | <br>3%<br>8% |
| Hiperglicemia<br>Grau 2 (126-250 mg/dl)<br>Grau 3 (>250 mg/dl) | <br>9%<br>2% | <br>6%<br><1% |
| Lípase<br>Grade 2 (>1,5-3,0 x LSN)<br>Grau 3 a 4 (>3,0 x LSN) | <br>11%<br>5% | <br>11%<br>4% |
| Total de neutrófilos<br>Grau 2 (0,75-0,99 x $10^9$)<br>Grau 2 (<0,75 x $10^9$) | <br>4%<br>3% | <br>5%<br>3% |

ALT = Alanina aminotransferase; AST = Aspartato aminotransferase; LSN = limite superior normal.

**Tabela 5: Média da Alteração nos Valores Lipídicos em Jejum Desde o Início em Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento no SINGLE (Análise da Semana 144[a])**

| Lípidos | dolutegravir + abacavir e lamivudina Uma Vez por Dia (n = 414) | efavirenz/emtricitabina/tenofovir Uma Vez por Dia (n = 419) |
|---|---|---|
| Colesterol Total | 24,0 | 26,7 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 5,4 | 7,2 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 16,0 | 14,6 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 13,6 | 31,9 |

HDL = Lipoproteína de alta densidade; LDL = Lipoproteína de baixa densidade

[a] Os indivíduos que tomavam agentes hipolipemiantes no início do estudo foram excluídos destas análises (dolutegravir + abacavir e lamivudina: n = 30 e efavirenz/emtricitabina/tenofovir: n = 27). Setenta e dois indivíduos iniciaram um agente hipolipemiante após o início do estudo; os seus últimos valores em jejum durante o tratamento (antes de iniciar o agente) foram utilizados independentemente de terem interrompido o agente (dolutegravir + abacavir e lamivudina: n = 36 e efavirenz/emtricitabina/tenofovir: n = 36).

Indivíduos Com Experiência no Tratamento: As anomalias laboratoriais observadas no estudo SAILING foram geralmente similares com as observações nos ensaios em indivíduos com experiência no tratamento.

*Coinfecção pelo Vírus da Hepatite C:* No SINGLE; o ensaios de Fase 3 piloto, os indivíduos com infeção conjunta pelo vírus da hepatite C foram autorizados a ingressar, desde que as análises de bioquímica hepática iniciais não excedessem 5 vezes o limite superior normal; os indivíduos com coinfecção de hepatite B foram excluídos. No geral, o perfil de segurança em indivíduos com infeção conjunta pelo vírus da hepatite C foi semelhante ao observado em indivíduos sem infeção conjunta por hepatite C, embora as frequências de anomalias de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) tenham sido maiores no subgrupo com infeção conjunta pelo vírus da hepatite C para todos os grupos de tratamento. Foram observadas anomalias de ALT de graus 2 a 4 em indivíduos com coinfecção de hepatite C comparado aos indivíduos mono-infetados por VIH a receber abacavir, dolutegravir e lamivudina 15% e 2% (vs. 24% e 4% dos indivíduos tratados com efavirenz/emtricitabina/tenofovir) (análise da Semana 96), respetivamente *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.

Alterações na Creatinina Sérica: Dolutegravir demonstrou aumentar a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular renal. Ocorreram aumentos na creatinina sérica nas primeiras 4 semanas de tratamento e permaneceram estáveis por 144 semanas. No SINGLE, foi observada uma alteração média desde o início de 0,14 mg por dl (intervalo: -0,25 mg por dl a 0,81 mg por dl) após 144 semanas de tratamento. Os aumentos de creatinina foram similares indivíduos com experiência no tratamento.

*Abacavir e Lamivudina:* As anomalias laboratoriais observadas nos ensaios clínicos com abacavir (em combinação com outro tratamento antirretroviral) foram anemia, neutropenia, anomalias nos testes de função hepática e elevações da creatina fosfoquinase (CPK), glicemia e triglicerídeos. As anomalias laboratoriais adicionais observadas nos ensaios clínicos com lamivudina (em combinação com outro tratamento antirretroviral) foram trombocitopenia e níveis elevados de bilirrubina, amílase e lípase.

**Experiência dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Pediátricos:** *Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina:* A segurança de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral em indivíduos pediátricos com infeção por VIH-1 com peso mínimo de 6 kg foi avaliada no ensaio IMPAACT 2019. Este foi um ensaio multicêntrico, aberto e não comparativo de doentes pediátricos com infeção por VIH-1, com idade inferior a 12 anos. Neste estudo foram incluídos cinquenta e sete indivíduos com peso entre pelo menos 6 kg e menor que 40 kg foram. Globalmente, os dados de segurança neste estudo pediátrico foram semelhantes aos observados em adultos.

A análise de segurança até à semana 48 incluiu 57 indivíduos com peso mínimo de 6 kg no momento da inscrição que receberam a dose (determinada pelo peso) e a formulação recomendadas. Esta análise demonstrou que 26% dos indivíduos apresentaram reações adversas clínicas. As reações adversas mais frequentes foram classificadas como anomalias laboratoriais e incluíram diminuição da taxa de filtração glomerular (n = 13, 23%), aumento da creatinina sanguínea (n = 10, 18%) e aumento da ALT (n = 3, 5%). Todas as outras reações adversas ocorreram a uma frequência < 2% dos participantes. Dois indivíduos notificaram reações adversas de Grau 3 ou 4. Um indivíduo, do sexo feminino de 8 anos de idade que pesava 22 kg no início do estudo, apresentou aumento de creatinina sanguínea de Grau 3 e diminuição da taxa de filtração glomerular de Grau 3. Na semana 48, a taxa de filtração glomerular estava a melhorar e os eventos não levaram à interrupção do medicamento. Outro indivíduo, do sexo masculino de 7 anos de idade que pesava 20 kg no início do estudo, apresentou lesão hepática induzida por medicamentos com aumentos da ALT e da AST de Grau 4 após 36 semanas de tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Não foram notificados sinais ou sintomas clínicos de hepatite e os valores de ALT e AST normalizaram após a interrupção de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

*Abacavir e Lamivudina:* A segurança da administração de abacavir e lamivudina uma vez por dia, em comparação com a administração duas vezes por dia, administrados como produtos individuais ou como dose fixa de abacavir e lamivudina, foi avaliada no ensaio ARROW (n = 336). A avaliação de segurança primária no ensaio ARROW (COL105677) baseou-se em acontecimentos adversos de Grau 3 e Grau 4. Um acontecimento de hepatite de Grau 4 na coorte de administração uma vez por dia foi considerado como causalidade incerta pelo investigador e todos os outros acontecimentos adversos de Grau 3 ou 4 foram considerados não relacionados pelo investigador. Não foram identificados problemas de segurança adicionais em indivíduos pediátricos em comparação com os históricos de dados em adultos.

*Dolutegravir:* A segurança de dolutegravir em indivíduos pediátricos com infeção por VIH-1 com peso mínimo de 6 kg foi avaliada no ensaio IMPAACT P1093. Globalmente, os dados de segurança neste estudo pediátrico foram semelhantes aos observados em adultos.

O IMPAACT P1093 é um ensaio em andamento, multicêntrico, aberto e não comparativo em indivíduos pediátricos com infeção por VIH-1, com idade < 18 anos. Neste ensaio foram incluídos cento e quarenta e dois indivíduos com peso mínimo de 6 kg.

A análise de segurança até à Semana 24 incluiu 60 indivíduos com peso mínimo de 6 kg no momento da inscrição que receberam a dose (determinada pelo peso) e a formulação recomendadas. Esta análise demonstrou que 13% dos indivíduos apresentaram reações adversas clínicas. As reações adversas de Grau 1 a 2 notificadas por mais de um indivíduo foram a síndrome inflamatória de reconstituição imunitária (n = 2). Não foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou 4.

Nenhuma reação adversa levou à interrupção.

As anomalias laboratoriais de Grau 3 ou 4 notificadas em mais de um indivíduo com peso mínimo de 6 kg no momento do ingresso foram a diminuição da contagem de neutrófilos (n = 5), diminuição do bicarbonato sanguíneo (n = 3), aumento da lípase (n = 2) e aumento do potássio sanguíneo (n = 2). Estes eventos laboratoriais não foram considerados relacionados ao medicamento. As alterações na mediana da creatinina sérica foram semelhantes às observadas em adultos.

Além das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização com um ou mais componentes de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Como estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

***Doenças do Sangue e do Sistema Linfático:*** Anemia aplástica, anemia (incluindo aplasia eritroide pura e anemias graves que progridem com a terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.

***Digestivas:*** Estomatite.

***Gastrointestinais:*** Pancreatite.

***Gerais:*** Fraqueza.

**Afeções Hepatobiliares:** Insuficiência hepática aguda, transplante hepático *[ver Advertências e Precauções (4.4)]***.**

***Hipersensibilidade:*** Reações de sensibilização (incluindo anafilaxia), urticária *[ver Advertências e Precauções (4.4)]*.

**Exames Laboratoriais:** Aumento de peso.

***Doenças do Metabolismo e da Nutrição:*** Hiperlactemia.

***Musculoesqueléticas:*** Elevação da CPK, fraqueza muscular, mialgia, rabdomiólise.

**Nervosas:** Parestesia, neuropatia periférica, convulsões.

**Psiquiátricas:** Ansiedade.

***Respiratórias:*** Sons respiratórios anormais/chiado.

***Cutâneas:*** Alopecia, eritema multiforme. Foram notificadas suspeitas de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) em doentes a receber abacavir principalmente em combinação com medicamentos conhecidos por estarem associados a SSJ e NET, respetivamente. Devido à sobreposição de sinais e sintomas clínicos entre hipersensibilidade ao abacavir, SSJ e NET, e à possibilidade de sensibilidades múltiplas a medicamentos em alguns doentes, o abacavir deve ser interrompido e não reiniciado nesses casos.

**4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico conhecido para a sobredosagem com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado , e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário.

***Dolutegravir:*** Como o dolutegravir está altamente ligado às proteínas plasmáticas, é improvável que seja removido significativamente por diálise.

***Abacavir:*** Não se sabe se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise.

***Lamivudina:*** Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi removida por hemodiálise (4 horas), diálise peritoneal ambulatória contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua proporcionaria benefício clínico num evento de sobredosagem de lamivudina.

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

O abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são uma combinação de dose fixa contendo de agentes antirretrovirais do VIH-1, o abacavir, o dolutegravir e a lamivudina.

***Mecanismo de Ação :*** *Dolutegravir:* O dolutegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de integração da transferência da cadeia de ADN retroviral a qual é essencial para o ciclo de replicação do VIH. Os ensaios bioquímicos de transferência de cadeia utilizando a integrase do VIH-1 purificada recombinante e ADN de substrato pré-processado resultaram em valores $IC_{50}$ de 2,7 nM e 12,6 nM.

*Abacavir:* O abacavir é um análogo nucleosídeo sintético carbocíclico. O abacavir é convertido por enzimas celulares no metabolito ativo, trifosfato de carbovir (CBV-TP), um análogo da desoxiguanosina-5'-trifosfato (dGTP). O CBV-TP inibe a atividade da transcriptase reversa (RT) do VIH-1, tanto por competir com o substrato natural dGTP como pela sua incorporação no ADN viral.

*Lamivudina:* A lamivudina é um análogo nucleosídeo sintético. A nível intracelular, a lamivudina é fosforilada no seu metabolito ativo 5'-trifosfato, o trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação do 3TC-TP é a inibição da RT através da terminação da cadeia de ADN após incorporação do análogo de nucleotídeo.

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

*Abacavir:* Após administração oral, o abacavir é rapidamente absorvido e amplamente distribuído. Após administração oral de uma dose única de 600 mg de abacavir em 20 indivíduos, a $C_{máx.}$ foi de 4,26 ± 1,19 mcg/ml (média ± DP) e a $AUC_{\infty}$ foi de 11,95 ± 2,51 mcg•hora/ml. A ligação do abacavir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 50% e foi independente da concentração.

As concentrações totais de radioatividade relacionada ao medicamento no sangue e no plasma são idênticas, demonstrando que o abacavir se distribui facilmente nos eritrócitos. As principais vias de eliminação do abacavir são o metabolismo pela álcool desidrogenase para formar o ácido 5'-carboxílico e pela glucuronil transferase para formar o 5'-glucuronídeo. Nos ensaios de dose única, a semivida de eliminação observada ($t_{½}$) foi de 1,54 ± 0,63 horas. Após administração intravenosa, a depuração total foi de 0,80 ± 0,24 l/h/kg (média ± DP).

*Dolutegravir:* Após a administração oral de dolutegravir, as concentrações plasmáticas máximas foram observadas 2 a 3 horas após a dose. Com a administração de uma vez ao dia, o estado de equilíbrio farmacocinético é alcançado em aproximadamente 5 dias com taxas de acumulação médias para AUC, $C_{máx}$, e $C_{24h}$ variando de 1,2 a 1,5. *In vitro* dolutegravir é um substrato P-g. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir não foi estabelecida. O dolutegravir está altamente ligado (maior ou igual a 98,9%) às proteínas plasmáticas humanas com base nos dados *in vivo* e a ligação é independente da concentração plasmática de dolutegravir. O volume aparente de distribuição (Vd/F) após a administração de 50 mg uma vez por dia é estimado em 17,4 l com base numa análise farmacocinética populacional.

O dolutegravir é principalmente metabolizado pelo UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A. Após uma dose oral única de [$^{14}$C] dolutegravir, 53% da dose oral total é excretada inalterada nas fezes. Trinta e um por cento da dose oral total é excretada na urina, representada por um éter glucuronídeo de dolutegravir (18,9% da dose total), metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total), e o seu produto hidrolítico de N-desalquilação (3,6% da dose total). A eliminação renal do fármaco inalterado foi < 1% da dose. O dolutegravir tem uma semivida terminal de aproximadamente 14 horas e uma depuração aparente (CL/F) de 1,0 l/h com base nas análises farmacocinéticas populacionais.

As propriedades farmacocinéticas de dolutegravir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e indivíduos adultos– infetados pelo VIH-1. A exposição ao dolutegravir foi geralmente semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados pelo –VIH-1.

**Tabela 7: Estimativas dos Parâmetros Farmacocinéticos de Dolutegravir do Estado de Equilíbrio em Adultos Infetados pelo –VIH-1**

| Parâmetro | 50 mg Uma Vez por Dia Média Geométrica (%CV) |
|---|---|
| $AUC_{(0-24)}$ (mcg•h/ml) | 53,6 (27) |
| $C_{máx}$ (mcg/ml) | 3,67 (20) |

| | |
|---|---|
| $C_{mín}$ (mcg/ml) | 1,11 (46) |

Líquido Cefalorraquidiano (LCR):Nos 11 indivíduos sem experiência prévia no tratamento em dolutegravir 50 mg por dia mais abacavir/lamivudina, a concentração mediana de dolutegravir no LCR foi de 18 ng/ml (intervalo: 4 ng/ml a 23,2 mg/ml) 2 a 6 horas após a dose após 2 semanas de tratamento. A relevância clínica destes dados não foi estabelecida.

*Lamivudina:* Após administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e amplamente distribuída. Após a administração oral de doses múltiplas de 300 mg de lamivudina uma vez por dia durante 7 dias a 60 indivíduos saudáveis, a $C_{máx}$ no estado de equilíbrio ($C_{máx,ss}$) foi de 2,04 ± 0,54 mcg/ml (média ± DP) e a AUC de 24 horas no estado de equilíbrio ($AUC_{24,ss}$) foi de 8,87 ± 1,83 mcg•hora/ml. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose endovenosa de lamivudina é recuperada sob a forma de medicamento inalterado na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. Em seres humanos, o único metabolito conhecido é o metabolito trans-sulfóxido (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas). Na maioria dos ensaios de dose única com amostragem de plasma até 48 ou 72 horas após a administração, a média da semivida de eliminação observada ($t_{½}$) variou de 13 a 19 horas. Em indivíduos infetados pelo VIH-1– , a depuração total foi de 398,5 ± 69,1 ml por min (média ± DP).

***Efeito dos Alimentos na Absorção Oral:*** É pouco provável que os alimentos tenham um efeito clinicamente significativo na exposição sistémica de abacavir, lamivudina e dolutegravir após a administração de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

*Doentes Pediátricos:* A farmacocinética de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral (abacavir, dolutegravir e lamivudina) e dos seus componentes individuais foi avaliada em indivíduos pediátricos.

Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina: A farmacocinética de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos e foi avaliada no ensaio IMPAACT 2019. A exposição plasmática no estado de equilíbrio em doses por intervalo de peso está resumida na Tabela 8. No geral, as exposições de abacavir, dolutegravir e lamivudina nas doses recomendadas para abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos estão dentro dos intervalos de exposição observados nas doses recomendadas de produtos individuais em adultos e crianças. Consulte as informações de prescrição de EPIVIR, TIVICAY e ZIAGEN para obter informações farmacocinéticas sobre a lamivudina, o dolutegravir e o abacavir, respetivamente, em doentes pediátricos.

**Tabela 8: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos em Indivíduos Pediátricos Infetados pelo VIH-1 (Ensaio IMPAACT 2019)**

| Medicamento | Intervalo de Peso | Dose[a] de entidades únicas em abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos ou abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | n | Parâmetro Farmacocinético Média Geométrica (%CV) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{máx}$ (mcg/ml) | $AUC_{0-24h}$ (mcg·h/ml) | $C_{24h}$ (ng/ml) |
| Abacavir | 6 a < 10 kg | 180 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 7,30 (20) | 17,7 (34) | 3 (128) |
| | 10 a < 14 kg | 240 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 8,36 (44) | 19,8 (51) | 5 (127) |
| | 14 a < 20 kg | 300 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 6,26 (31) | 15,1 (40) | 3 (108) |
| | 20 a < 25 kg | 360 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 6,65 (28) | 17,4 (19) | 4 (85) |
| | ≥ 25 a < 40 kg | 600 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos | 7 | 9,04 (22) | 25,7 (15) | 11 (229) |
| Dolutegravir | 6 a < 10 kg | 15 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 7,40 (28) | 75,9 (34) | 910 (68) |
| | 10 a < 14 kg | 20 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 8,85 (21) | 91,0 (36) | 1220 (77) |
| | 14 a < 20 kg | 25 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 7,04 (17) | 71,4 (23) | 790 (44) |
| | 20 a < 25 kg | 30 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 7,29 (17) | 84,4 (26) | 1350 (95) |
| | ≥ 25 a < 40 kg | 50 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos | 7 | 6,25 (21) | 71,8 (14) | 980 (28) |
| Lamivudina | 6 a < 10 kg | 90 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 2,29 (40) | 10,7 (46) | 55 (39) |
| | 10 a < 14 kg | 120 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 3,55 (19) | 14,2 (24) | 46 (48) |
| | 14 a < 20 kg | 150 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 2,92 (23) | 13,0 (16) | 58 (37) |
| | 20 a < 25 kg | 180 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral | 7 | 2,99 (32) | 14,5 (17) | 60 (18) |
| | ≥ 25 a < 40 kg | 300 mg uma vez por dia abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos | 7 | 4,15 (29) | 21,7 (26) | 84 (35) |

%CV, coeficiente de variação expresso em percentagem.

[a] A biodisponibilidade relativa de dolutegravir do abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral é ~1,7 vezes a de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos.

*Doentes Geriátricos:* A análise populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados a partir dos ensaios em adultos não indicaram efeito relevante da idade na farmacocinética do dolutegravir. A farmacocinética do abacavir ou da lamivudina não foi estudada em indivíduos com idade superior a 65 anos.

*Doentes do Sexo Masculino e Feminino:* Não existem diferenças de sexo significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir, abacavir ou lamivudina) com base na informação disponível que foi analisada para cada um dos componentes individuais.

*Grupos Raciais:* Não existem diferenças de raciais significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir,

abacavir ou lamivudina) com base na informação disponível que foi analisada para cada um dos componentes individuais.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

***Carcinogenicidade:*** *Dolutegravir:* Foram conduzidos estudos de carcinogenicidade de dois anos em murganhos e ratos. Os murganhos receberam doses de até 500 mg/kg e os ratos receberam doses de até 50 mg/kg. Em murganhos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas doses mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 26 vezes maiores do que em humanos na dose de 50 mg uma vez por dia. Em ratos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas doses mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 17 vezes e 30 vezes maiores em machos e fêmeas, respetivamente, do que em humanos na dose de 50 mg uma vez por dia.

*Abacavir:* Nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos, o abacavir foi administrado por via oral em 3 níveis de dosagem a grupos de murganhos e ratos separados. Os resultados demonstraram um aumento na incidência de tumores malignos e não malignos. Os tumores malignos ocorreram na glândula prepucial dos machos e na glândula clitoriana das fêmeas de ambas as espécies, e em fígados das fêmeas de rato. Além disso, os tumores não malignos também ocorreram no fígado e na glândula tiroide de fêmeas de rato. Estas observações foram feitas em exposições sistémicas em intervalos de 7 a 28 vezes a exposição humana na dose recomendada de 600 mg.

*Lamivudina:* Os estudos de carcinogenicidade a longo prazo com lamivudina em murganhos e ratos não demonstraram evidência de potencial carcinogénico em exposições até 12 vezes (murganhos) e 57 vezes (ratos) as exposições humanas na dose recomendada de 300 mg.

***Mutagenicidade:*** *Dolutegravir:* O dolutegravir não foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana, ensaio de linfoma em murganho ou no ensaio *in vivo* de micronúcleo em roedores.

*Abacavir:* O abacavir induziu aberrações cromossómicas tanto na presença quanto na ausência de ativação metabólica num estudo citogénico *in vitro* em linfócitos humanos. O abacavir foi mutagénico na ausência de ativação metabólica, embora não tenha sido mutagénico na presença de ativação metabólica num ensaio de linfoma de murganho L5178Y. O abacavir foi clastogénico em machos e não clastogénico em fêmeas num ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de murganho. O abacavir não foi mutagénico nos ensaios de mutagenicidade bacteriana na presença e ausência de ativação metabólica.

*Lamivudina:* A lamivudina foi mutagénica num ensaio de linfoma de ratinho L5178Y e clastogénica num ensaio citogenético utilizando culturas de linfócitos humanos. A lamivudina não foi mutagénica num ensaio de mutagenicidade microbiana, num ensaio *in vitro* de transformação celular, num teste de micronúcleo de rato, num ensaio citogenético de medula óssea de rato e num ensaio para síntese não programada de ADN em fígado de rato.

***Compromisso da Fertilidade:*** Dolutegravir, abacavir ou lamivudina não afetaram a fertilidade masculina ou feminina em ratos nas doses associadas a exposições aproximadamente 44, 9 ou 112 vezes (respetivamente) superiores às exposições em humanos nas doses de 50 mg, 600 mg e 300 mg (respetivamente).

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista de Excipientes**

*Núcleo do Comprimido:*

Acessulfame de potássio, crospovidona, óxido férrico, manitol, celulose microcristalina, povidona, celulose microcristalina silicificada, amidoglicolato de sódio, estearilfumarato de sódio, permaseal sabor a creme de morango [contém maltodextrina, amido modificado, propilenoglicol] e sucralose.

*Película de revestimento:*

Óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, polietilenoglicol, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, talco e dióxido de titânio.

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

**6.3 Prazo de validade**

Consultar a embalagem externa para obter a data de validade.

**6.4 Precauções particulares de conservação**

Conservar abaixo de 30°C.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Recipiente de HDPE de 90 e 180

**6.6 Precauções especiais de eliminação e outros manuseios**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

**7. Fabricante:**

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

**8. DATA DE PREPARAÇÃO DO TEXTO:** Agosto de 2023

NDC 59651-690-90

NDC 59651-690-18

TMDA. Reg.No.: TAN 25 HM 0341
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: FDA-HMP-MA-2145
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX/XXXX/XXXX

← *Ir para Conteúdos*

**FOLHETO INFORMATIVO DO PACIENTE**
**"Ablado DT**
**Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina 60 mg/5 mg/30 mg**
**Comprimidos para Suspensão Oral"**

**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. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sinais de doença sejam os mesmos que os seus.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Tal inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver a secção 4.

**O que contém este folheto**


1. O que é Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral
3. Como utilizar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral
6. Conteúdos da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização passo-a-passo


## 1. O que é Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral e para que é utilizado

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são medicamentos prescritos utilizados para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em crianças com pelo menos 3 meses de idade e com peso de pelo menos 6 kg (13,2 libras) e inferior a 25 kg (55 libras).

O VIH-1 é o vírus que causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral contém os medicamentos sujeitos a receita médica de abacavir, dolutegravir e lamivudina.

- Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não devem ser utilizados isoladamente em pessoas que apresentam resistência a certos tipos de medicamentos.

É desconhecido se abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral são seguros e eficazes em crianças com idade inferior a 3 meses ou com peso inferior a 6 kg (13,2 libras).

Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral não são recomendados em crianças com peso igual ou superior a 25 kg (55 libras) ou em adultos.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral

**Não tome abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral se:**

- tem um certo tipo de variação genética designada por alelo HLA-B*5701. O seu prestador de cuidados de saúde irá testar antes de lhe receitar o tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.
- é alérgico ao abacavir, dolutegravir, lamivudina ou a qualquer um dos componentes de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Consulte o final deste Guia de Medicação para obter uma lista completa dos ingredientes de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.
- toma dofetilida. Tomar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e dofetilida pode causar efeitos indesejáveis que podem ser graves ou potencialmente fatais.
- tem certos problemas de fígado.
- se tem peso igual ou superior a 25 kg (55 libras).

**Antes de utilizar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre todas as suas condições médicas, inclusive se:**

- foi testado e sabe se tem ou não uma variação genética específica designada por HLA-B*5701.
- tem ou teve problemas de fígado, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C.
- tem problemas renais.
- tem problemas cardíacos, fuma ou tem doenças que aumentam o risco de doenças cardíacas, tais como pressão arterial alta, colesterol alto ou diabetes.
- bebe álcool ou toma medicamentos que contenham álcool.

**Informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre todos os medicamentos que toma,** incluindo medicamentos prescritos e de venda livre, vitaminas e suplementos á base de plantas. Alguns medicamentos interagem com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Mantenha uma lista dos seus medicamentos e apresente ao seu prestador de cuidados de saúde e farmacêutico quando receber um novo medicamento.

- Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico uma lista de medicamentos que interagem com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.
- **Não comece a tomar um medicamento novo sem informar o seu prestador de cuidados de saúde.** O seu prestador de cuidados de saúde pode dizer-lhe se é seguro tomar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral com outros medicamentos.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

**Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral podem causar tonturas** e têm outros efeitos indesejáveis que o deixam menos alerta.

→ **Não conduzir ou operar máquinas** a não ser que tenha a certeza que não está afetado.

## 3. Como utilizar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral

- **Tome abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral exatamente como indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde.**
- Não altere a sua dose, troque medicamentos ou interrompa a toma de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral sem falar previamente com o seu prestador de cuidados de saúde.
- **Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos não são iguais a abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e não podem ser substituídos entre si. Certifique-se de receber a dosagem correta sempre que dispensar a receita da sua criança ou sua, de forma a evitar a utilização do medicamento errado.**
- O prestador de cuidados de saúde da sua criança irá prescrever abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral com base no peso da criança-
- Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser dissolvidos em água potável.
- Não mastigar, cortar ou esmagar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Não ingerir abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral inteiros.
- Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Se tomar antiácidos, laxantes ou outros medicamentos que contenham alumínio, magnésio ou medicamentos tamponados, abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes medicamentos.
- Se necessitar de tomar suplementos de ferro ou cálcio, ou suplementos multivitamínicos que contenham ferro ou cálcio, por via oral durante o tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral:
  - Se tomar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral com alimentos, pode tomar estes suplementos ao mesmo tempo que toma abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.
  - Se não tomar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral com alimentos, tome abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes suplementos.
- Se falhar uma dose de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, tome assim que se lembrar. Não tome 2 doses em simultâneo nem tome mais do que a quantidade indicada pelo seu prestador de cuidados de saúde.
- Mantenha-se sob os cuidados de um prestador de cuidados de saúde durante o tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.
- Não deixe abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral esgotarem. O vírus no seu sangue pode aumentar e o vírus pode tornar-se mais difícil de tratar. Quando seu abastecimento começar a acabar, obtenha mais a partir do seu prestador de cuidados de saúde ou da farmácia.
- Se tomar abacavir, dolutegravir e lamivudina em excesso, entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde ou dirija-se imediatamente às urgências hospitalares mais próximas.

Fale com o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico se tiver alguma dúvida sobre como preparar ou administrar a dose prescrita de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

**Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral podem causar efeitos indesejáveis graves, incluindo:**

- **Consulte "Quais é as informações mais importantes que devo saber sobre abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral?"**
- **Problemas de fígado.** As pessoas com antecedentes de vírus da hepatite B ou C podem ter um risco aumentado de desenvolver alterações novas ou agravadas em certos testes hepáticos durante o tratamento com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Os problemas hepáticos, incluindo a insuficiência hepática, também ocorreram com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral em pessoas sem antecedentes de doença hepática ou outros fatores de risco. Também foi notificada insuficiência hepática resultando em transplante hepático com abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. O seu prestador de cuidados de saúde pode realizar análises de sangue para verificar o seu fígado. **Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se desenvolver algum dos sinais ou sintomas abaixo de problemas no fígado.**
  - o a sua pele ou a parte branca dos seus olhos ficar amarela (icterícia)
  - o urina escura ou "cor de chá"
  - o fezes claras (esvaziamento intestinal)
  - o perda de apetite
  - o náuseas ou vómitos
  - o dor, aflição ou sensibilidade no lado direito da área do estômago
- **Excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica).** O excesso de ácido lático é uma emergência médica grave que pode levar à morte. **Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente, se desenvolver algum dos sintomas seguinte os quais podem ser sinais de acidose lática:**
  - o sentir-se muito fraco ou cansado
  - o dor muscular não habitual (anormal)
  - o problemas respiratórios
  - o dor de estômago com náuseas e vómitos
  - o sentir frio, especialmente nos braços e nas pernas
  - o sentir tonturas ou vertigens
  - o tem batimento cardíaco rápido ou irregular
- **A acidose láctica também pode causar problemas hepáticos graves,** que podem levar à morte. O seu fígado pode aumentar (hepatomegalia) e pode desenvolver gordura no fígado (esteatose). **Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se apresentar algum dos sinais ou sintomas apresentados acima sob "Problemas de fígado".**
- **Pode ter maior probabilidade de desenvolver acidose láctica ou problemas hepáticos graves se for mulher ou tiver muito excesso de peso (obesidade).**
- Podem acontecer **alterações no seu sistema imunitário (Síndrome de Reconstituição Imunitária)** quando começar a tomar medicamentos para o VIH-1. O seu sistema imunitário pode ficar mais forte e começar a combater infeções que estão escondidas no seu corpo há muito tempo. Informe o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se começar a ter novos sintomas depois de começar a tomar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.
- **Ataque cardíaco.** Alguns medicamentos para o VIH-1, incluindo abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, podem aumentar o risco de ataque cardíaco.
- **Os efeitos indesejáveis mais frequentes de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral incluem:**

o dificuldades em dormir o cefaleia o cansaço

Estes não são todos os efeitos indesejáveis possíveis de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

**5. Como conservar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral**

- Conservar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral abaixo de 30°C no frasco de origem. Mantenha o frasco firmemente fechado e protegido da humidade.
- O frasco de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral contém uma embalagem de dessecante para ajudar a manter o medicamento seco (proteger da humidade). Não remova a embalagem de dessecante do frasco.

**Mantenha abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.**

Não deite fora quaisquer medicamentos através de águas residuais ou resíduos domésticos. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde sobre como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

**6. Conteúdos da embalagem e outras informações**

**Quais são os ingredientes dos abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral**

**Ingredientes ativos**: sulfato de abacavir, dolutegravir sódico e lamivudina

**Ingredientes inativos**: acessulfame de potássio, crospovidona, óxido férrico, manitol, celulose microcristalina, povidona, celulose microcristalina silicificada, amidoglicolato de sódio, estearilfumarato de sódio, permaseal sabor a creme de morango [contém maltodextrina, amido modificado, propilenoglicol] e sucralose.

A película de revestimento do comprimido contém: óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, polietilenoglicol, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, talco e dióxido de titânio.

**Apresentações de Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral e conteúdos da embalagem**

Abacavir, Dolutegravir Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral são comprimidos de cor rosa, formato oval, sabor a creme de morango, biconvexos, revestidos por película, gravados com 'ADL' em um lado e lisos no outro lado, os comprimidos estão livres de defeitos físicos e de laminação.

Um frasco contém 90 ou 180 **comprimidos de abacavir, dolutegravir e lamivudina para suspensão oral**

**7. Instruções de utilização passo-a-passo**

**Informações Importantes que Precisa de Saber Antes de Administrar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral**

- Administre abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral exatamente como indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde.
- **Sempre que receber a receita da criança, verifique o frasco para se certificar de que recebeu abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral. Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos não são iguais a abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral e não podem ser substituídos entre si.** Contacte o seu farmacêutico ou prestador de cuidados de saúde se não recebeu a forma farmacêutica correta.
- **Não** mastigar, cortar, esmagar ou engolir inteiros os comprimidos para suspensão oral.
- Se esquecer de administrar uma dose de abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral, administre assim que se lembrar. Não administre 2 doses em simultâneo nem administre uma quantidade superior à prescrita pelo prestador de cuidados de saúde.
- Se a criança não tomar ou não puder tomar a dose completa, entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde.
- Se administrar abacavir, dolutegravir e lamivudina em excesso, procure assistência médica de emergência imediatamente.

**Materiais não incluídos na embalagem:**

- Copo doseador
- Seringa oral

Se a criança não conseguir usar um copo doseador, **pode precisar de uma seringa oral** para administrar o medicamento. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde para obter aconselhamento sobre o tamanho da seringa oral que deve utilizar para administrar abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral.

**Também irá precisar de:**

- Água potável.
- Uma colher de chá (para medir a água)
- Um copo pequeno (para colocar os comprimidos e a água)

**Preparar-se para Administrar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral**

**Passo 1. Colocar água**

- Meça a água potável limpa no copo.
- Se a dose da criança for de 3 comprimidos, use 3 colheres de chá de água. Se a dose da criança for de 4, 5 ou 6 comprimidos, use 4 colheres de chá de água.

**Use apenas água potável.**

**Não** use qualquer outra bebida ou alimento para preparar a dose.

**Abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos para suspensão oral devem ser dissolvidos em água potável antes de administrar à criança.**

**Passo 2. Preparar a medicação**

- Adicione o número prescrito de comprimido(s) à água.
- Agite suavemente o copo durante 1 a 2 minutos para dissolver o(s) comprimido(s). O medicamento irá tornar-se turvo. Tenha cuidado para não derramar qualquer quantidade de medicamento.

- Verifique se o medicamento está pronto. Se existirem pedaços de comprimido, agite o copo até que se dissolvam.

Se derramar alguma porção de medicamento, limpe o derrame.

Descarte o remanescente de medicamento preparado e prepare uma nova dose.

**Deve administrar a dose do medicamento dentro de 30 minutos após o preparação da mesma.** Se ultrapassar os 30 minutos, descarte toda a dose do copo e lave com água e prepare uma nova dose do medicamento.

**Administrar Abacavir, Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos para Suspensão Oral**

**Passo 3. Administrar o medicamento**

**Utilizar um copo pequeno**

- Certifique-se de que a criança está de pé. Administre todo o medicamento preparado à criança-
- Adicione mais três colheres de chá ou menos de água potável ao copo, agite e administre à criança.
- **Repita se sobrar algum medicamento no copo para garantir que a criança recebe a dose completa.**

**Utilizar uma seringa oral**

- Coloque a ponta da seringa oral no medicamento preparado e coloque todo o medicamento na seringa oral puxando o êmbolo.
- Coloque a ponta da seringa oral contra o interior da bochecha da criança. Empurre suavemente o êmbolo para administrar a dose lentamente.
- Adicione mais três colheres de chá ou menos de água potável ao copo e agite. Coloque o restante do medicamento na seringa oral e administre à criança.
- **Repita se sobrar algum medicamento na seringa oral para garantir que a criança recebe a dose completa.**

Permita algum tempo para que o medicamento seja engolido.

**Limpar os Itens de Dosagem**

**Passo 4. Limpe os itens de dosagem que utilizou para administrar os abacavir, dolutegravir e lamivudina comprimidos** para suspensão oral

- Lave todos os itens de dosagem com água.
- **Se estiver a utilizar uma seringa oral, retire o êmbolo da seringa e lave as partes da seringa separadamente em água. Deixe as peças secarem completamente antes de remontar e armazenar.**
- Todas as peças deverão estar limpas antes de preparar a próxima dose.

**Notificação de efeitos indesejáveis**

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

"Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: farmacovigilance@aurobindo.com".

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
**Aurobindo Pharma Limited,**
Hyderabad, Telangana State, Índia.

**Fabricado Por**
APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District, Andhra Pradesh, ÍNDIA