

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos biconvexos, redondos, amarelos, com aproximadamente 9 mm de diâmetro e gravados com 'SV 572' de um dos lados e '50' no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tivicay é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Adultos

Doentes infetados pelo VIH-1 sem resistência documentada ou clinicamente suspeita, à classe das integrases
A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg (um comprimido) uma vez por dia por via oral.

Nesta população, Tivicay deve ser administrado duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com alguns medicamentos (por exemplo, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou rifampicina). Por favor consulte a secção 4.5.

Doentes infetados pelo VIH-1 com resistência à classe das integrases (documentada ou clinicamente suspeita)

A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg (um comprimido) duas vezes por dia. A decisão de utilizar dolutegravir nestes doentes deve ser baseada no padrão de resistência à integrase (ver secção 5.1).

Nesta população, a administração concomitante de Tivicay com alguns medicamentos deve ser evitada (por exemplo efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou rifampicina). Por favor consulte as secções 4.4 e 4.5.

Doses esquecidas

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

Adolescentes com 12 ou mais anos de idade

Em adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade e com peso igual ou superior a 40 kg) infetados pelo VIH-1 sem resistência à classe das integrases, a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg uma vez por dia.

Idosos

A quantidade de dados disponíveis sobre a utilização de dolutegravir em doentes de idade igual ou superior a 65 anos é limitada. Não existe evidência de que os doentes mais idosos requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (CrCl <30 ml/min, que não estão a fazer diálise). Não existem dados disponíveis em indivíduos que estão a fazer diálise. Contudo, não se esperam diferenças na farmacocinética nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C); por esse motivo dolutegravir deve ser usado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tivicay em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 40 kg não foram ainda estabelecidas. Na presença de resistência aos inibidores da integrase, os dados são insuficientes para recomendar uma dose de Tivicay em crianças e adolescentes. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Tivicay pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Na presença de resistência à classe das integrases, para aumentar a exposição, Tivicay deve ser tomado preferencialmente com alimentos (particularmente em doentes com mutações Q148) (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Administração concomitante com dofetilida (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Resistência à classe das integrases de preocupação particular

A decisão de utilizar dolutegravir na presença de resistência à classe das integrases deve ter em consideração que a atividade de dolutegravir é consideravelmente comprometida para estirpes víricas que incluem a mutação Q148+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver secção 5.1). É incerto em

que medida dolutegravir proporciona uma eficácia acrescida na presença de tal resistência à classe das integrases.

Reações de hipersensibilidade

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

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reconstituição imunológica; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

No início da terapêutica com dolutegravir, em alguns doentes coinfectados com hepatite B e/ou C, foram observados aumentos na bioquímica hepática consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. Deve ser aplicada particular diligência ao iniciar ou manter uma terapêutica efetiva para a hepatite B (reportando-se a orientações de tratamento) quando se inicia terapêutica baseada em dolutegravir em doentes coinfectados com hepatite B (ver secção 4.8).

Infeções oportunistas

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

Interações medicamentosas

Na presença de resistência à classe das integrases devem ser evitados fatores que reduzam a exposição ao dolutegravir. Isto inclui a administração concomitante com medicamentos que reduzam a exposição ao dolutegravir (por exemplo, antiácidos com alumínio/magnésio, suplementos de ferro e cálcio, multivitaminas e agentes indutores, tripanavir/ritonavir, rifampicina e certos fármacos antiepiléticos) (ver secção 4.5).

As concentrações de metformina podem ser aumentadas pelo dolutegravir. Os doentes devem ser monitorizados durante a terapêutica e pode ser necessário um ajuste da dose de metformina (ver secção 4.5).

Osteonecrose

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros agentes na farmacocinética de dolutegravir

Na presença de resistência à classe das integrases devem ser evitados todos os fatores que reduzam a exposição ao dolutegravir.

Dolutegravir é eliminado maioritariamente através de metabolização pela UGT1A1. Dolutegravir é também um substrato das UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP; assim, medicamentos que induzam estas enzimas podem reduzir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 1). A administração concomitante de dolutegravir e outros medicamentos que inibam estas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir (ver Tabela 1).

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

Efeito de dolutegravir na farmacocinética de outros agentes

In vivo, dolutegravir não teve efeito no midazolam, um substrato da CYP3A4. Com base nos dados *in vivo* e/ou *in vitro*, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos de quaisquer enzimas ou transportadores principais, tais como CYP3A4, CYP2C9 e Pgp (para mais informação ver secção 5.2).

In vitro, dolutegravir inibiu o sistema renal de transporte catiónico orgânico 2 (OCT2) e o transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1. *In vivo*, foi observado em doentes um decréscimo de 10-14% da depuração da creatinina (a fração secretória é dependente do transporte pelo OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OCT2 ou MATE-1 (por exemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabela 1 e secção 4.3).

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

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

Tabela de interações

As interações entre dolutegravir e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 1 (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração versus curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “C_{max}”, concentração no final do intervalo entre as doses como “C_τ”).

Tabela 1: Interações medicamentosas

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas a administração concomitante
Fármacos antivíricos VIH-1		
<i>Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A etravirina reduziu a concentração plasmática de dolutegravir, o que pode resultar em perda de resposta virológica e possível resistência ao dolutegravir. Dolutegravir não deve ser utilizado com etravirina sem administração concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (ver mais abaixo na tabela).

Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com efavirenz. Na presença de resistência à classe das integrases devem ser consideradas combinações alternativas que não incluam efavirenz (ver secção 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução é esperada uma redução da exposição idêntica à observada com efavirenz)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com nevirapina. Na presença de resistência à classe das integrases devem ser consideradas combinações alternativas que não incluam nevirapina (ver secção 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Inibidores da Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com tipranavir/ritonavir na ausência de resistência à classe das integrases. Na presença de resistência à classe das integrases esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49%	Na ausência de resistência à classe das integrases, não é necessário ajuste de dose. Na presença de resistência à classe das integrases devem ser consideradas combinações alternativas

	(indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	que não incluam fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 32% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 3% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Não é necessário ajuste de dose.
Combinações de Inibidores da Protease e Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa		
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 10% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 37% DRV ↔ RTV ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Outros Fármacos Antivíricos		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Telaprevir ↔ (controlos históricos) (inibição da enzima CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (controlos históricos)	Não é necessário ajuste de dose.
Outros fármacos		
Antiarrítmicos		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (Não estudado, aumento potencial via inibição do transportador OCT2)	A administração concomitante de dolutegravir e dofetilida é contraindicada devido a potencial toxicidade com risco de vida causada pela elevada concentração de dofetilida (ver secção 4.3).
Anticonvulsivantes		
Oxcarbamazepina Fenitoína Fenobarbital Carbamazepina	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A é esperada uma redução)	A administração concomitante com estes indutores enzimáticos deve ser evitada.

<i>Fármacos antifúngicos azólicos</i>		
Cetoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose. Com base em dados de outros inibidores da CYP3A4, não se espera um aumento acentuado.
<i>Produtos à base de plantas</i>		
Erva de S. João	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A é esperada uma redução)	A administração concomitante com Erva de S. João é fortemente desencorajada.
<i>Antiácidos e suplementos</i>		
Antiácidos com alumínio/magnésio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os antiácidos com alumínio/magnésio devem ser tomados bem separados no tempo da administração de dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de cálcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas devem ser tomados bem separados no tempo da administração de dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de ferro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
Multivitaminas	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ (Não estudado. Esperado um aumento de metformina, devido à inibição do transportador OCT-2)	Recomenda-se monitorização apertada da eficácia e segurança de metformina quando se iniciar ou interromper dolutegravir em doentes a receber metformina. Pode ser necessário um ajuste de dose de metformina.
<i>Antituberculosos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina na ausência de resistência à classe das integrases. Na presença de resistência à classe das integrases esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).

Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir não teve qualquer efeito farmacodinâmico na Hormona Luteinizante (LH), na Hormona Estimulante do Folículo (FSH) e na progesterona. Não é necessário ajuste de dose dos contraceptivos orais quando administrados concomitantemente com dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Não é necessário ajuste de dose de qualquer um dos fármacos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de dolutegravir em mulheres grávidas é limitada. O efeito de dolutegravir na gravidez humana é desconhecido. Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, dolutegravir mostrou atravessar a placenta. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Dolutegravir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se dolutegravir é excretado no leite humano. Dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de dolutegravir no leite. Em ratos lactantes que receberam uma dose oral única de 50 mg/kg nos 10 dias pós-parto, dolutegravir foi detetado no leite em concentrações tipicamente superiores às do sangue. Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus lactentes sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos para investigar o efeito de dolutegravir no desempenho da condução ou na capacidade para utilizar máquinas. Contudo, os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com dolutegravir. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de dolutegravir devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é baseado nos dados agrupados dos estudos clínicos de Fase IIb e Fase III em 1222 doentes não tratados previamente, 357 doentes tratados previamente não expostos a inibidores da integrase e 264 doentes com falência ao tratamento prévio que incluía um inibidor da integrase (incluindo resistência à classe das integrases). A reação adversa mais grave, observada num doente em particular, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves (ver secção 4.4). As reações adversas emergentes ao tratamento mais frequentemente observadas foram náuseas (13%), diarreia (18%) e cefaleia (13%).

O perfil de segurança foi idêntico entre as diferentes populações de tratamento mencionadas acima.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com dolutegravir estão listadas segundo o sistema de órgãos, classe de órgão e frequência absoluta. As frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 2 Reações Adversas

Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	Hipersensibilidade (ver secção 4.4)
	Pouco frequente	Síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4)**
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Insónia
	Frequente	Sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Cefaleia
	Frequente	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Náuseas
	Muito frequente	Diarreia
	Frequente	Vómitos
	Frequente	Flatulência
	Frequente	Dor abdominal alta
	Frequente	Dor abdominal
	Frequente	Desconforto abdominal
Afeções hepatobiliares	Pouco frequente	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea
	Frequente	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Aumentos da alaninaminotransferase (ALT) e/ou aspartataminotransferase (AST)
	Frequente	Aumentos da creatina fosfocinase (CPK)

**ver abaixo em Descrição de reações adversas seleccionadas.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais

Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Após 48 semanas de tratamento foi observada uma alteração média de 9,96 µmol/l desde a linha de base. Os aumentos da creatinina foram comparáveis entre vários regimes de base. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

Coinfecção com Hepatite B ou C

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

Síndrome de resposta imunológica

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

População pediátrica

Com base nos dados disponíveis limitados em adolescentes (dos 12 até menos dos 18 anos de idade e pesando pelo menos 40 kg), não existiram tipos de reações adversas adicionais para além dos observados na população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Atualmente existe experiência limitada com sobredosagem com dolutegravir.

Experiência limitada com doses únicas elevadas (até 250 mg em indivíduos saudáveis) não revelou sintomas ou sinais específicos, para além daqueles listados como reações adversas.

O controlo adicional deve ser efetuado tal como clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível. Não existe tratamento específico para uma sobredosagem de dolutegravir. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário. Como dolutegravir se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos Antinfeciosos, Antivíricos para uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX12

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica em cultura celular

Em várias estirpes laboratoriais, o IC50 para o dolutegravir usando PBMC foi de 0,5 nM e quando usadas células MT-4 variou de 0,7-2 nM. Foram observados IC50s idênticos em isolados clínicos sem qualquer diferença significativa entre subtipos; num painel de 24 isolados de VIH-1 dos grupos A, B, C, D, E, F e G e grupo O, o valor médio de IC50 foi de 0,2 nM (variação 0,02-2,14). O IC50 médio para 3 isolados de VIH-2 foi de 0,18 nM (variação 0,09-0,61).

Atividade antivírica em combinação com outros fármacos antivíricos

In vitro, não foram observados efeitos antagônicos com dolutegravir e outros antirretrovirais testados: estavudina, abacavir, efavirez, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc e raltegravir. Adicionalmente, não foram observados efeitos antagônicos para dolutegravir e adefovir, e a ribavirina não teve nenhum efeito aparente na atividade de dolutegravir.

Efeito no soro humano

Em 100% do soro humano, a média da mudança proteica foi de 75 vezes, resultando num IC90 proteico ajustado de 0,064 ug/ml.

Resistência

Resistência in vitro

A passagem serial é utilizada para estudar a evolução da resistência *in vitro*. Quando se utilizou a estirpe laboratorial HIV-1 IIIB durante passagem até 112 dias, as mutações selecionadas apareceram lentamente, com substituições nas posições S153Ye F, resultando numa alteração máxima de suscetibilidade de 4 (variação 2-4). Nos estudos clínicos, estas mutações não foram selecionadas em doentes tratados com dolutegravir. Ao utilizar a estirpe NL432, foram selecionadas as mutações E92Q (FC 3) e G193E (FC 3 também). A mutação E92Q foi selecionada em doentes com resistência pré-existente a raltegravir que foram depois tratados com dolutegravir (listada como mutação secundária a dolutegravir).

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

In vitro, as mutações primárias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I), como mutações únicas, não afetam a suscetibilidade ao dolutegravir. Em experiências com mutantes sítio-dirigidos, quando mutações listadas como mutações secundárias associadas ao inibidor da integrase (para raltegravir/elvitegravir) são adicionadas a estas mutações primárias, a suscetibilidade ao dolutegravir permanece inalterada (FC <2 versus vírus do tipo selvagem), exceto no caso de mutações Q148, onde uma FC de 5-10 ou superior é observada com combinações de determinadas mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) foi igualmente verificado em experiências de passagem com mutantes sítio-dirigidos. Na passagem serial com a estirpe NL432, iniciando-se com mutantes sítio-dirigidos incluindo N155H ou E92Q, não foi observada nenhuma outra seleção de resistência (FC inalterada por volta de 1). Em contraste, ao iniciar-se com mutantes incluindo a mutação Q148H (FC 1), foi observada uma variedade de mutações secundárias com o consequente aumento de FC para valores >10.

Não foi determinado um valor *cut-off* fenotípico clinicamente relevante (FC versus vírus do tipo selvagem); a resistência genotípica foi um melhor preditor para o resultado.

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

Resistência in vivo

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

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

Na presença de resistência à classe das integrases (estudo VIKING-3) foram selecionadas as seguintes mutações em 32 doentes com falência virológica definida pelo protocolo (PDVF) até à Semana 24 e com genótipos emparelhados (todos tratados com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia + fármacos de base otimizados): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), e N155H (n=1) e E157E/Q (n=1). A resistência à integrase emergente do tratamento apareceu tipicamente em doentes com história de mutação Q148 (na linha de base ou histórica). Outros cinco indivíduos experienciaram PDVF entre as semanas 24 e 48, e 2 destes 5 tiveram mutações emergentes do tratamento. As mutações emergentes do tratamento ou as misturas de mutações observadas foram L74I (n=1), N155H (n=2).

Efeitos no eletrocardiograma

Com doses superiores em aproximadamente três vezes a dose clínica não foram observados efeitos relevantes no intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes não sujeitos a tratamento prévio

A eficácia de dolutegravir em indivíduos infetados pelo VIH e não sujeitos a terapêutica prévia baseia-se nas análises de dados de 96 semanas de dois ensaios aleatorizados, internacionais, de dupla ocultação, e controlados com ativo, SPRING-2 (ING113086) e SINGLE (ING114467). Esta é suportada pelos dados de 48 semanas de um estudo aleatorizado, em regime aberto e controlado com ativo FLAMINGO (ING114915).

No SPRING-2, 822 adultos foram aleatorizados e receberam pelo menos uma dose ou de dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou de raltegravir (RAL) 400 mg duas vezes por dia, ambos administrados com ou ABC/3TC ou TDF/FTC. Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 36 anos, 14% do sexo feminino, 15% de raça não branca, 11% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 2% eram CDC classe C. Estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

No SINGLE, 833 indivíduos foram aleatorizados e receberam pelo menos uma dose ou de dolutegravir 50 mg uma vez por dia com uma dose fixa de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ou uma dose fixa de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 35 anos, 16% do sexo feminino, 32% de raça não branca, 7% tinham coinfeção por hepatite C e 4% eram CDC classe C. Estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

O objetivo primário e outros resultados às 48 semanas (incluindo os resultados por covariáveis chave na linha de base) para o SPRING-2 e SINGLE encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 Resposta no SPRING-2 e SINGLE às 48 Semanas (Algoritmo instantâneo, <50 cópias/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg Uma vez por dia + 2 NITR N=411	RAL 400 mg Duas vezes por dia + 2 NITR N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC Uma vez por dia N=414	EFV/TDF/FTC Uma vez por dia N=419
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	88%	85%	88%	81%
Diferença entre tratamentos*	2,5% (IC 95%: -2,2%, 7,1%)		7,4% (IC 95%: 2,5%, 12,3%)	
Não resposta virológica†	5%	8%	5%	6%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml por covariáveis na linha de base				
Carga Viral Basal (cópias/ml)				
≤100.000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100.000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+ Basal (células/mm³)				
<200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 to <350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Terapêutica de base NITR				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
Gênero				
Masculino	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Feminino	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Raça				
Branca	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro- Americanos/Descendência Africana/Outros	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Idade (anos)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Alteração mediana de CD4 a partir da linha de base	230	230	246‡	187‡
* Ajustado para fatores de estratificação da linha de base.				
† Incluiu indivíduos que mudaram a TB para uma nova classe ou mudaram a TB não permitida pelo protocolo ou devido a falta de eficácia prévia à Semana 48 (apenas para o SPRING-2), indivíduos que suspenderam antes da Semana 48 por falta ou perda de eficácia e indivíduos que tivessem ≥50 cópias na janela das 48 semanas.				
‡ A diferença média de tratamento ajustada foi estatisticamente significativa (p<0,001)				

No estudo SPRING-2, à semana 48, dolutegravir foi não inferior a raltegravir e no estudo SINGLE dolutegravir + ABC/3TC foi superior a efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), tabela 3 acima. No SINGLE, o tempo mediano para supressão vírica foi menor nos doentes tratados com dolutegravir (28 versus 84 dias, p<0,0001, análise pré-especificada e ajustada para a multiplicidade).

À semana 96, os resultados foram consistentes com os observados à semana 48. No SPRING-2, dolutegravir permaneceu não inferior a raltegravir (supressão vírica em 81% versus 76% dos doentes), e com uma alteração mediana na contagem de CD4 de 276 versus 264 células/mm³, respetivamente. No SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC permaneceu superior a EFV/TDF/FTC (supressão vírica em 80% versus 72%, diferença de tratamento 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006, e com uma alteração mediana na contagem de CD4 de 325 versus 281 células/mm³, respetivamente).

No FLAMINGO (ING114915), um estudo aleatorizado, em regime aberto e controlado com ativo, 484 adultos infectados pelo VIH-1 não sujeitos a tratamento prévio com terapêutica antirretroviral receberam uma dose ou de dolutegravir 50 mg uma vez por dia (n=242) ou de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg uma vez por dia (n=242), ambos administrados ou com ABC/3TC ou com TDF/FTC. Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 34 anos, 15% do sexo feminino, 28% de raça não branca, 10% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 3% eram CDC classe C; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Às 48 semanas, a supressão virológica (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) no grupo de dolutegravir (90%) foi superior à do grupo de DRV/r (83%). A diferença ajustada na proporção e o IC 95% foram 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025.

Resistência emergente do tratamento em doentes em falência terapêutica não tratados previamente

Ao longo de 96 semanas no SPRING-2 e SINGLE, e ao longo de 48 semanas de terapêutica no estudo FLAMINGO, nos braços contendo dolutegravir não foram observados casos de resistência emergente do tratamento para a classe das integrases ou para a classe dos NITR. Nos braços do comparador, a mesma ausência de resistência emergente do tratamento foi também o caso para os doentes tratados com darunavir/r no FLAMINGO. No SPRING-2, quatro doentes no braço de RAL tiveram falência com mutações maiores de NITR e um com resistência a raltegravir; no SINGLE, seis doentes no braço EFV/TDF/FTC tiveram falência com mutações associadas a resistência aos NNITR, e um desenvolveu uma mutação maior de NITR.

Doentes com falência prévia ao tratamento, mas não expostos à classe das integrases

No estudo multicêntrico internacional, de dupla ocultação SAILING (ING111762), 719 adultos infectados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com terapêutica antirretroviral (TAR) foram aleatorizados e receberam ou dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia com terapêutica de base selecionada pelo investigador consistindo de até 2 fármacos (incluindo pelo menos um fármaco totalmente ativo). Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 43 anos, 32% do sexo feminino, 50% de raça não branca, 16% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 46% eram CDC classe C. Na linha de base, todos os doentes tinham resistência a pelo menos duas classes de TAR e 49% dos indivíduos tinham resistência a pelo menos 3 classes de TAR.

Os resultados às 48 semanas (incluindo os resultados por covariáveis chave na linha de base) para o SAILING encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 Resposta no SAILING às 48 Semanas (Algoritmo instantâneo, <50 cópias/ml)

	Dolutegravir 50 mg Uma vez por dia + TB N=354§	RAL 400 mg Duas vezes por dia + TB N=361§
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	71%	64%
Diferença entre tratamentos ajustada‡	7,4% (IC 95%: 0,7%, 14,2%)	
Não resposta virológica	20%	28%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml por covariáveis na linha de base		
Carga Viral Basal (cópias/ml)		
≤50.000 cópias/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50.000 cópias/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ Basal (células/mm³)		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 to <200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 to <350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Terapêutica de Base		
Escala de sensibilidade genotípica* <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Escala de sensibilidade genotípica * =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Utilização de DRV na terapêutica de base		
Sem utilização de DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Utilização de DRV com mutações primárias	58/68 (85%)	50/75 (67%)

de IP Utilização de DRV sem mutações primárias de IP	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Género		
Masculino	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Feminino	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Raça		
Branca	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-Americanos/Descendência Africana/Outros	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Idade (anos)		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Subtipo de VIH		
Grupo B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Grupo C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Outros†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Aumento médio nas células T CD4+ (células/mm ³)	162	153
‡ Ajustado para fatores de estratificação da linha de base. § 4 indivíduos foram excluídos da análise de eficácia devido a integridade dos dados num dos locais do estudo *A Escala de Sensibilidade Genotípica (GSS) foi definida como o número total de TARs na TB para os quais o isolado vírico do indivíduo mostrou suscetibilidade na linha de base, com base em testes de resistência genotípica. †Outros grupos incluíram: Complexo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos os outros <10.		

No estudo SAILING, à Semana 48, a supressão virológica (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) no braço Tivicay (71%) foi estatisticamente superior ($p=0,03$) à do braço raltegravir (64%).

Estatisticamente, menos indivíduos tiveram falência terapêutica com resistência à integrase emergente do tratamento com Tivicay (4/354, 1%) do que com raltegravir (17/361, 5%) ($p=0,003$) (ver acima secção “Resistência in vivo” para detalhes).

Doentes com falência prévia ao tratamento que incluiu um inibidor da integrase (e resistência à classe das integrases)

No estudo multicêntrico, em regime aberto, de braço único VIKING-3 (ING112574), adultos infetados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com TAR, com falência virológica e evidência atual ou histórica de resistência ao raltegravir e/ou elvitegravir, receberam Tivicay 50 mg duas vezes por dia durante 7 dias com a terapêutica de base em curso em falência, mas com terapêutica TAR de base otimizada a partir do Dia 8. O estudo envolveu 183 doentes, 133 com resistência INI na Triagem e 50 apenas com evidência histórica de resistência (e não na Triagem). Raltegravir/elvitegravir era parte da terapêutica em curso em falência em 98/183 doentes (e parte da terapêutica prévia com falência nos restantes). Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 48 anos, 23% do sexo feminino, 29% de raça não branca e 20% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C. A mediana de CD4+ na linha de base era de 140 células/mm³, a duração média de TAR prévia era de 14 anos e 56% eram CDC classe C. Na linha de base, os indivíduos apresentavam resistência a múltiplas classes de TAR: 79% tinham mutações maiores a ≥ 2 NITR, 75% ≥ 1 NNITR e 71% ≥ 2 IP; 62% tinham vírus não-R5.

Ao dia 8, a alteração média do ARN VIH a partir da linha de base (objetivo primário) foi de $-1,4\log_{10}$ cópias/ml (IC 95% $-1,3 - -1,5\log_{10}$, $p<0,001$). A resposta foi associada com a via de mutação INI na linha de base, tal como se mostra na Tabela 5.

Tabela 5 Resposta virológica (dia 8) após 7 dias de monoterapia funcional, em doentes com RAL/EVG como parte da terapêutica em curso em falência, VIKING 3

Parâmetros na linha de base	DTG 50 mg BID N=88*		
	n	VIH-1 ARN log ₁₀ c/ml Plasmático Médio (SD)	Mediana
Grupo com mutações IN derivadas na linha de base, com RAL/EVG em curso			
Mutação primária diferente de Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutação secundária ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutações secundárias ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Dos 98 em RAL/EVG como parte da terapêutica em curso em falência, 88 tinham mutações primárias a INI detetáveis na Linha de Base e um resultado de ARN VIH-1 plasmático ao Dia 8 para avaliação

^a Incluiu as mutações primárias de resistência IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

^b Mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Nos doentes sem mutação primária detetada na linha de base (N=60) (isto é, RAL/EVG não faziam parte da terapêutica em curso em falência) ao dia 8 existiu uma redução de 1,63 log₁₀ na carga viral.

Após a fase de monoterapia funcional, os indivíduos tiveram a oportunidade de reotimizar a sua terapêutica de base quando possível. A taxa global de resposta ao longo de 24 semanas de tratamento, 69% (126/183) foi geralmente mantida ao longo de 48 semanas com 116/183 (63%) dos doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml (ITT-E, Algoritmo instantâneo). Quando se excluíram os doentes que interromperam a terapêutica por razões de não eficácia, e aqueles com desvios maiores ao protocolo (dosagem incorreta de dolutegravir, ingestão de medicação concomitante proibida), nomeadamente, “a População Resultado Viroológico (RV)”, as taxas de resposta correspondentes foram 75% (120/161, semana 24) e 69% (111/160, semana 48).

A resposta foi inferior quando a mutação Q148 esteve presente na linha de base e, em particular, na presença de ≥2 mutações secundárias, Tabela 6. A escala de suscetibilidade global (OSS) da terapêutica de base otimizada (TBO) não foi associada à resposta à Semana 24, nem à resposta à Semana 48.

Tabela 6 Resposta por Resistência na linha de base, VIKING-3. População RV (ARN VIH-1 <50 c/ml, Algoritmo instantâneo)

Grupo com mutações IN derivadas	Semana 24 (N=161)					Semana 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Sem mutação IN primária ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutação primária diferente de Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutação secundária ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 mutações secundárias ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Apenas evidência fenotípica ou histórica de resistência INI.

² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS: resistência fenotípica e genotípica combinada (*Monogram Biosciences Net Assessment*)

No VIKING-3, a alteração mediana da contagem de células T CD4+ a partir da linha de base, com base nos dados observados, foi de 61 células/mm³ à Semana 24 e 110 células/mm³ à Semana 48.

No estudo de dupla ocultação, controlado por placebo VIKING-4 (ING116529), 30 adultos infetados pelo VIH-1, sujeitos a tratamento prévio com resistência genotípica primária a INIs na Triagem, foram aleatorizados para receber, durante 7 dias e com a terapêutica em curso em falência, 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia ou placebo, seguidos de uma fase em regime aberto com todos os indivíduos a receber dolutegravir. O objetivo primário ao Dia 8 mostrou que 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia foi superior ao placebo, com uma diferença de tratamento média ajustada, para a alteração desde a linha de base do ARN VIH-1 plasmático, de $-1,2 \log_{10}$ cópias/ml (IC 95% $-1,5 - -0,8 \log_{10}$ cópias/ml, $p < 0,001$). Neste estudo controlado por placebo, as respostas ao dia 8 estiveram totalmente em linha com as observadas no VIKING-3 (não controlado por placebo), incluindo por categorias de resistência à integrase na linha de base.

População pediátrica

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

Às 24 semanas, 16 dos 23 (70%) adolescentes (de 12 a menos de 18 anos de idade) tratados com Tivicay uma vez por dia (35 mg $n=4$, 50 mg $n=19$) mais TBO alcançaram uma carga viral < 50 cópias/ml.

Quatro indivíduos tiveram falência virológica, nenhum dos quais com resistência a INI no momento da falência virológica.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tivicay em doentes pediátricos com idades compreendidas entre as 4 semanas e menos de 12 anos de idade com infeção pelo VIH (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dolutegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados pelo VIH. A variabilidade farmacocinética de dolutegravir é baixa a moderada. Em estudos de Fase I em indivíduos saudáveis, CVb% para AUC e C_{max} entre indivíduos variou de ~ 20 a 40% e C_t de 30 a 65% entre estudos. A variabilidade farmacocinética de dolutegravir entre indivíduos foi superior em indivíduos infetados pelo VIH do que em indivíduos saudáveis. A variabilidade inter indivíduos (CVw%) é inferior à variabilidade entre indivíduos.

Absorção

Dolutegravir é rapidamente absorvido após administração oral, com T_{max} mediano 2 a 3 horas após a dose para a formulação de comprimidos.

Os alimentos aumentaram a extensão e retardaram a taxa de absorção de dolutegravir. A biodisponibilidade de dolutegravir depende do conteúdo da refeição: refeições pobres, moderadas e ricas em gordura aumentaram a $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir em 33%, 41% e 66%, aumentaram a C_{max} em 46%, 52% e 67%, prolongaram o T_{max} para 3, 4 e 5 horas a partir de 2 horas em condições de jejum, respetivamente. Estes aumentos podem ser clinicamente relevantes na presença de determinada resistência à classe das integrases. Assim, recomenda-se que Tivicay seja tomado com alimentos por doentes infetados pelo VIH com resistência à classe das integrases (ver secção 4.2).

Não foi estabelecida a biodisponibilidade absoluta de dolutegravir.

Distribuição

Com base em dados *in vitro*, dolutegravir liga-se fortemente ($> 99\%$) às proteínas plasmáticas humanas. Com base numa análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição aparente é de 17 l a 20 l em doentes infetados pelo VIH. A ligação de dolutegravir às proteínas plasmáticas é independente da concentração de dolutegravir. Os rácios de concentração de radioatividade relacionada com o fármaco no sangue total e no plasma mediam entre 0,441 e 0,535, indicando uma associação mínima de radioatividade com os componentes celulares sanguíneos. No plasma, a fração de dolutegravir não ligada é aumentada com

níveis reduzidos de albumina sérica (<35 g/l) tal como os observados em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Dolutegravir está presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 13 indivíduos não sujeitos a tratamento prévio num regime estável de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração de dolutegravir no LCR mediou 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada e acima da IC50).

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

Biotransformação

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

Interações medicamentosas

In vitro, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca ($IC_{50} > 50 \mu M$) das enzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, dolutegravir não induziu as CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos das enzimas ou transportadores principais (ver secção 4.5).

In vitro, dolutegravir não foi um substrato dos OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1 humanos.

Eliminação

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

Linearidade/não linearidade

A linearidade da farmacocinética de dolutegravir é dependente da dose e da formulação. Em geral, após administração oral das formulações de comprimidos, dolutegravir exibiu uma farmacocinética não linear com aumentos de exposição plasmática inferiores aos proporcionais à dose de 2 a 100 mg; contudo, o aumento da exposição ao dolutegravir parece proporcional à dose de 25 mg a 50 mg na formulação de comprimido. Com 50 mg duas vezes por dia, a exposição ao longo de 24 horas foi de aproximadamente o dobro quando comparada a 50 mg uma vez por dia.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

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

Populações especiais de doentes

Crianças

A farmacocinética de dolutegravir em 10 adolescentes infetados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio (12 a <18 anos de idade) mostrou que a dosagem de Tivicay 50 mg uma vez por dia

por via oral resultou numa exposição ao dolutegravir comparável à observada em adultos que receberam Tivicay 50 mg uma vez por dia por via oral.

Idosos

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

Os dados farmacocinéticos para dolutegravir em indivíduos >65 anos de idade são limitados.

Compromisso renal

A depuração renal da substância ativa inalterada é uma via menor de eliminação de dolutegravir. Foi efetuado um estudo da farmacocinética de dolutegravir em indivíduos com compromisso renal grave (CLCr <30 ml/min) e controlos saudáveis correspondentes. Nos indivíduos com compromisso renal grave a exposição ao dolutegravir decresceu em aproximadamente 40%. O mecanismo para o decréscimo é desconhecido. Não se considera necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal. Tivicay não foi estudado em doentes que estão a fazer diálise.

Compromisso hepático

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

Polimorfismos nas enzimas metabolizadoras de fármacos

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

Género

A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de ensaios de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou qualquer efeito clinicamente relevante do género na exposição ao dolutegravir.

Raça

A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de ensaios de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou qualquer efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao dolutegravir. A farmacocinética de dolutegravir após administração de dose única oral a indivíduos japoneses revelou-se semelhante aos parâmetros observados em indivíduos ocidentais (EUA).

Coinfeção com Hepatite B ou C

A análise farmacocinética populacional indicou que a coinfeção pelo vírus da hepatite C não teve qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao dolutegravir. Existem dados limitados em indivíduos com coinfeção por hepatite B.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dolutegravir não foi mutagénico ou clastogénico em testes *in vitro* em bactérias e culturas celulares de mamíferos e num ensaio *in vivo* em micronúcleos de roedores. Dolutegravir não foi carcinogénico em estudos de longo prazo no ratinho e no rato.

Dolutegravir não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses de até 1000 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada (24 vezes a exposição clínica humana com 50 mg duas vezes por dia com base na AUC).

A administração oral de dolutegravir em ratos fêmeas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diários dos dias 6 a 17 da gestação não provocou toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (27 vezes a exposição clínica humana com 50 mg duas vezes por dia com base na AUC).

A administração oral de dolutegravir a coelhas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diários dos dias 6 a 18 da gestação não provocou toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (0,40 vezes a exposição clínica humana com 50 mg duas vezes por dia com base na AUC). Em coelhos, foi observada toxicidade materna (diminuição do consumo de alimentos, fezes/urina escassas/inexistentes, supressão do ganho de peso corporal) com 1000 mg/kg (0,40 vezes a exposição clínica humana com 50 mg duas vezes por dia com base na AUC).

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que provocam, respetivamente, exposições sistêmicas de aproximadamente 21 e 0,82 vezes a exposição clínica humana com 50 mg duas vezes por dia com base na AUC. Porque a intolerância gastrointestinal (GI) é considerada como sendo devida à administração local da substância ativa, as métricas mg/kg ou mg/m² são determinantes apropriados da cobertura de segurança para esta toxicidade. Para uma dose clínica de 50 mg duas vezes por dia, a intolerância GI em macacos ocorreu na dose equivalente a 15 vezes a dose humana em mg/kg (com base num ser humano de 50 kg) e na dose equivalente a 5 vezes a dose humana em mg/m².

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Manitol (E421)
Celulose microcristalina
Povidona K29/32
Glicolato de amido de milho
Estearil fumarato de sódio

Revestimento do comprimido:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE (polietileno de alta densidade) fechados com tampas de rosca de polipropileno, com uma película de revestimento de polietileno selada pelo calor. Os frascos contêm 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

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

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

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

Data da primeira autorização: 20 de janeiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25 de setembro de 2014

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