

Tivicay PD

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

comprimidos para suspensão

5 mg



Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tivicay PD

dolutegravir sódico

APRESENTAÇÃO

Comprimidos para suspensão de 5 mg em cartuchos com 60 comprimidos. A embalagem acompanha um copo dosador e uma seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 SEMANAS (COM PESO SUPERIOR A 3 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido para suspensão de **Tivicay PD 5 mg** contém:

dolutegravir.....5 mg (equivalentes a 5,26 mg de dolutegravir sódico)
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido para suspensão

*manitol, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, água purificada, celulose microcristalina silicificada, crospovidona, sulfato de cálcio di-hidratado, sucralose, flavorizante creme de morango Permaseal PHS-132963, estearilfumarato de sódio e Aquarius™ BP18237 Branco ou Opadry® OY-S-28876 Branco (hipromelose, macrogol e dióxido de titânio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tivicay PD é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) em combinação com outros agentes antirretrovirais em adultos, adolescentes e crianças com idade de, pelo menos, 4 semanas e com peso superior a 3 kg (ver Advertências e Precauções).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Indivíduos virgens de tratamento com antirretrovirais

A eficácia do dolutegravir em indivíduos vivendo com HIV e virgens de tratamento baseia-se nas análises dos dados de dois ensaios randomizados, internacionais, duplo-cegos e com controle ativo, 96 semanas do SPRING-2 (ING113086) e SINGLE (ING114467). Isto é suportado por dados de 96 semanas obtidos a partir do FLAMINGO (ING114915), um estudo aberto e controlado por substância ativa e dados adicionais da fase aberta do estudo SINGLE para 144 semanas. A eficácia de dolutegravir em combinação com lamivudina em adultos é suportada por dados do desfecho primário de 48 semanas de dois estudos idênticos de 148 semanas, randomizados, multicêntricos, duplo-cegos e de não-inferioridade GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543).

No estudo SPRING-2, 822 adultos vivendo com HIV-1, virgens de terapia antirretroviral (TARV), foram randomizados e receberam no mínimo uma dose de 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia ou uma dose de 400 mg de raltegravir duas vezes ao dia, ambos administrados com terapia dupla com ITRN em associação em dose fixa (abacavir/lamivudina [ABC/3TC] ou tenofovir/entricitabina [TDF/FTC]). No início do estudo, a idade mediana dos pacientes era de 36 anos, 14% eram do sexo feminino, 15% eram não brancos, 12% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 2% eram classe C do CDC; essas características eram semelhantes entre os grupos de tratamento.

No estudo SINGLE, 833 indivíduos foram randomizados e receberam no mínimo uma dose de 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia com abacavir-lamivudina em associação em dose fixa (dolutegravir + ABC/3TC) ou de efavirenz-tenofovir-entricitabina em associação em dose fixa (EFV/TDF/FTC). No início do estudo, a idade mediana dos pacientes era de 35 anos, 16% eram do sexo feminino, 32% eram não brancos, 7% tinham coinfeção por hepatite C e 4% eram classe C do CDC; essas características eram semelhantes entre os grupos de tratamento.

A Tabela 1 apresenta o desfecho primário e outros desfechos na semana 48 (inclusive os desfechos por covariáveis iniciais principais) dos estudos SPRING-2 e SINGLE.

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Tabela 1 Desfechos virológicos em 48 semanas do tratamento randomizado nos estudos SPRING-2 e SINGLE (algoritmo *snapshot*)

	SPRING-2		SINGLE	
	dolutegravir 50 mg uma vez ao dia + 2 ITRN N = 411	RAL 400 mg duas vezes ao dia + 2 ITRN N = 411	dolutegravir 50 mg + ABC/3TC uma vez ao dia N = 414	EFV/TDF/FTC uma vez ao dia N = 419
RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL*	88%	85%	88%	81%
Diferença de tratamento*	2,5% (IC de 95%: -2,2%, 7,1%)		7,4% (IC de 95%: 2,5%, 12,3%)	
Ausência de resposta virológica†	5%	8%	5%	6%
Ausência de dados virológicos na janela de 48 semanas	7%	7%	7%	13%
Razões				
Descontinuação do estudo/fármaco em estudo em razão de evento adverso ou morte‡	2%	1%	2%	10%
Descontinuação do estudo/fármaco em estudo por outras razões§	5%	6%	5%	3%
Dados faltantes durante a janela, mas ainda no estudo	0	0	0	< 1%
RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL por covariáveis de base				
Carga viral plasmática inicial (cópias/mL)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 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+ inicial (células/mm³)				
< 200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a < 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%)
Terapia de base com ITRN				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	ND	ND
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	ND	ND
Sexo				
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%)
Americano-africano/hereditariedade 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%)
*Ajustado para fatores de estratificação iniciais. † Inclui indivíduos com substituição da terapia de base (TB) por uma nova classe ou modificação do TBR não permitida pelo protocolo ou decorrente de ineficácia antes de 48 semanas (apenas no SPRING-2), indivíduos com descontinuação antes de 48 semanas por ineficácia ou perda de eficácia e indivíduos com ≥ 50 cópias na janela de 48 semanas. ‡ Inclui indivíduos com descontinuação por evento adverso ou morte a qualquer momento desde o dia 1 e durante toda a janela de 48 semanas caso isso tenha resultado na ausência de dados virológicos sobre o tratamento durante a janela de 48 semanas. § Inclui razões como consentimento de retirada, perda do acompanhamento, mudança de domicílio, desvio do protocolo. Observações: ABC/3TC = abacavir (600 mg), lamivudina (300 mg) na forma da associação em dose fixa (ADF). EFV/TDF/FTC = efavirenz (600 mg), tenofovir (300 mg), entricitabina (200 mg) na forma da ADF. N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento. IC= Intervalo de Confiança				

No estudo SPRING-2, durante 96 semanas, a supressão virológica (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) no grupo do dolutegravir (81%) foi não inferior à ocorrida no grupo do raltegravir (76%). A variação mediana do número de células T CD4+ em relação ao início do estudo foi de 230 células/mm³ no grupo do **Tivicay**® e no grupo do raltegravir na semana 48. Na semana 96, a contagem foi de 276 células/mm³ no grupo do **Tivicay**® comparado a 264 células/mm³ no grupo recebendo raltegravir.

Na semana 48 do estudo SINGLE, a supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) no braço de dolutegravir + ABC/3TC foi de 88%, superior à ocorrida no braço de EFV/TDF/FTC (81%), de acordo com a análise primária ($p = 0,003$). Na semana 96, a supressão virológica foi mantida, sendo superior no braço dolutegravir + ABC/3TC (80%) em comparação ao braço EFV/TDF/FTC (72%). A diferença do tratamento foi de 8,0 (2,3, 13,8), $p = 0,006$. A variação média ajustada do número de células T CD4+ em relação ao início do estudo foi de 267 células/mm³ no grupo do dolutegravir + ABC/3TC e de 208 células/mm³ no braço de EFV/TDF/FTC do estudo SINGLE em 48 semanas. A diferença ajustada e IC de 95% foi de 58,9 (33,4, 84,4), $p < 0,001$ (modelo de medidas repetidas ajustado para os fatores de estratificação iniciais: RNA do HIV-1 inicial e número inicial de células T CD4+, entre outros fatores). Essa análise foi especificada previamente e ajustada para multiplicidade. O tempo mediano até a supressão viral foi de 28 dias no grupo tratado com dolutegravir + ABC/3TC e de 84 dias no braço tratado com EFV/TDF/FTC do estudo SINGLE em 48 semanas ($p < 0,0001$). Essa análise foi especificada previamente e ajustada para

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

multiplicidade. Na Semana 144 da fase aberta do estudo, a supressão virológica foi mantida e o braço dolutegravir + ABC/3TC (71%) foi superior ao braço EFV/TDF/FTC (63%). A diferença no tratamento foi 8,3% (2,0; 14,6).

Tanto no estudo SPRING-2 quanto SINGLE as diferenças de tratamento relativas à supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) foram comparáveis em todas as características de base (sexo, raça e idade).

Durante as 96 semanas do estudo SINGLE e do estudo SPRING-2, não se isolaram mutações de resistência a INI nem resistência à terapia de base nos braços que continham dolutegravir. No estudo SPRING-2, houve falha terapêutica em quatro indivíduos do braço do raltegravir com mutações maiores associadas à ITRN e um indivíduo desenvolveu resistência ao raltegravir; no estudo SINGLE, houve falha terapêutica em seis indivíduos no braço de EFV/TDF/FTC com mutações associadas à resistência a ITRN e um indivíduo desenvolveu uma mutação maior associada à ITRN.

No estudo FLAMINGO (ING114915), aberto e controlado por substância ativa, 484 adultos vivendo com HIV-1 e virgens de tratamento antirretroviral foram randomizados e tratados com 50mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia ou com darunavir/ritonavir (DRV/r) 800mg/100mg uma vez ao dia, ambos administrados com dose fixa combinada de ITRN (ABC/3TC ou TDF/FTC). No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 34 anos, 15% eram do sexo feminino, 28% eram não brancos, 10% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 3% eram classe C do CDC. Estas características foram similares entre os grupos de tratamento. A supressão virológica (HIV-1 RNA < 50 cópias/mL) no grupo tratado com dolutegravir (90%) foi superior a do grupo tratado com DRV/r (83%) em 48 semanas. A diferença ajustada em proporção e IC de 95% foi de 7.1% (0.9, 13.2), $p = 0,025$. Na Semana 96, a supressão virológica do grupo tratado com dolutegravir (80%) foi superior ao grupo tratado com DRV/r (68%). Não foram observadas mutações emergentes de resistência primária ao tratamento com INI, IP ou ITRN nos indivíduos que receberam dolutegravir ou DRV+RTV.

Demonstrou-se resposta virológica mantida no estudo SPRING-1 (ING112276), no qual 88% dos pacientes tratados com 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia ($n = 51$) alcançaram RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL em comparação com 72% dos pacientes no grupo tratado com efavirenz ($n = 50$) em 96 semanas. Não se isolaram mutações de resistência a INI nem resistência à terapia de base surgida durante o tratamento no grupo tratado com dolutegravir durante 96 semanas.

Nos estudos idênticos GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543) de 148 semanas, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de não-inferioridade, 1433 indivíduos adultos vivendo com HIV-1 e virgens de tratamento com antirretrovirais foram randomizados e receberam um regime de tratamento duplo com dolutegravir 50 mg e lamivudina 300 mg uma vez ao dia ou dolutegravir 50 mg uma vez ao dia com dose fixa de TDF/FTC.

Os indivíduos foram recrutados com RNA do HIV-1 plasmático de 1000 c/mL a ≤ 500.000 c/mL nos testes de triagem. Na análise dos dados reunidos de todos os pacientes na linha de base, a mediana da idade dos pacientes foi de 33 anos, sendo 15% do sexo feminino, 32% não brancos, 6% tinham coinfeção por hepatite C e 9% eram classe 3 do CDC; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

A supressão virológica (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) no grupo dolutegravir mais lamivudina [91% (dados reunidos)] não foi inferior ao grupo dolutegravir mais TDF/FTC [93% (dados reunidos)] na semana 48. A diferença ajustada na proporção e IC de 95% foi de -1,7% (-4,4; 1,1). Os resultados da análise de dados reunidos estavam em consonância com os dos estudos individuais, para os quais o desfecho primário foi atingido (diferença na proporção <50 cópias/mL de RNA do HIV-1 plasmático na semana 48 com base no algoritmo Snapshot para dolutegravir mais lamivudina *versus* associação em dose fixa de dolutegravir e TDF/FTC). A diferença ajustada foi de -2,6% (IC de 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 e -0,7% (IC de 95%: -4,3; 2,9) para o GEMINI-2, com uma margem de não-inferioridade pré-especificada de 10%. Durante as 96 semanas, o grupo com dolutegravir mais 3TC (86% com RNA do HIV-1 <50 cópias / mL [dados reunidos]) permaneceu não inferior ao grupo de dolutegravir mais TDF/FTC (90% com RNA do HIV-1 < 50 cópias / mL [dados reunidos]). A diferença ajustada em proporções e IC de 95% foi -3,4% (-6,7, 0,0). Os resultados da análise agrupada estavam em consonância com os dos estudos individuais, para os quais o desfecho secundário foi atingido (diferença na proporção <50 cópias / mL de RNA do HIV-1 plasmático na semana 96 com base no algoritmo Snapshot para dolutegravir mais lamivudina *versus* associação em dose fixa de dolutegravir e TDF/FTC). As diferenças ajustadas de -4,9 (IC 95%: -9,8, 0,0) para GEMINI-1 e -1,8 (IC 95%: -6,4, 2,7) para GEMINI-2 estavam dentro da margem de não-inferioridade pré-especificada de -10%. O aumento médio nas contagens de CD4 + células T foi de 269 células / mm³ no braço DTG + 3TC e 259 células / mm³ no braço DTG + FTC / TDF, na semana 96.

Na semana 144 dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, o grupo de dolutegravir mais 3TC (82% com RNA do HIV-1 <50 cópias / mL [dados reunidos]) permaneceu não inferior ao grupo de dolutegravir mais TDF/FTC (84% com RNA do HIV-1 < 50 cópias / mL [dados reunidos]). Os resultados da análise agrupada estavam em consonância com os dos estudos individuais, para os quais o desfecho secundário foi atingido (diferença na proporção <50 cópias / mL de RNA do HIV 1 plasmático na semana 144 com base no algoritmo Snapshot para dolutegravir mais lamivudina *versus* associação em dose fixa de dolutegravir e TDF/FTC). A diferença ajustada em proporções e IC de 95% foi de 1,8% (5,8, 2,1). As diferenças ajustadas de 3,6 (IC 95%: 9,4, 2,1) para GEMINI-1 e 0,0 (IC 95%: 5,3, 5,3) para GEMINI-2 estavam dentro da margem de não inferioridade pré-especificada de 10%. O aumento médio nas contagens de CD4 + células T foi de 302 células / mm³ no braço DTG + 3TC e 300 células / mm³ no braço DTG + FTC / TDF, na Semana 144. Até a semana 144 semanas dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, nenhum indivíduo que atendeu aos critérios de retirada virológica confirmados, definidos pelo protocolo (CVW), apresentou integração emergente ou substituições de resistência de classe de NRTI.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de dolutegravir mais lamivudina como regime de duas drogas em pacientes pediátricos.

Indivíduos previamente tratados com antirretrovirais (e virgens de tratamento com inibidor da integrase)

No estudo SAILING, duplo cego, multicêntrico, internacional (ING111762), 719 adultos vivendo com HIV-1, previamente tratados com TARV foram randomizados e tratados com 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia ou 400 mg de raltegravir duas vezes ao dia, com terapia de base (TB) escolhida pelo investigador constituída de até dois agentes (incluindo no mínimo um medicamento plenamente ativo). No início do estudo, a idade mediana dos pacientes era de 43 anos, 32% eram do sexo feminino, 50% eram não brancos, 16% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 46% eram classe C do CDC. Todos os indivíduos tinham resistência a no mínimo duas classes de antirretrovirais (TARVs) e 49% tinham resistência a no mínimo três classes de TARVs no início do estudo.

A Tabela 2 apresenta os desfechos na semana 48 (inclusive os desfechos por covariáveis iniciais principais) do estudo SAILING.

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Tabela 2 Desfechos virológicos de 48 semanas do tratamento randomizado no estudo SAILING (algoritmo *snapshot*)

	dolutegravir (50 mg uma vez ao dia) + TB N = 354 [§]	RAL (400 mg duas vezes ao dia) + TB N = 361 [§]
RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL	71%	64%
Diferença de tratamento ajustada[‡]	7,4% (IC de 95%: 0,7%, 14,2%)	
Ausência de resposta virológica	20%	28%
Ausência de dados virológicos na janela de 48 semanas	9%	9%
Razões		
Descontinuação do estudo/fármaco em estudo em razão de evento adverso ou morte [‡]	3%	4%
Descontinuação do estudo/fármaco em estudo por outras razões [§]	5%	4%
Ausência de dados durante a janela, mas ainda no estudo	2%	1%
RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL por covariáveis de base		
Carga viral plasmática inicial (cópias/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 50.000 cópias/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
> 50.000 cópias/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ inicial (células/mm³)		
< 50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 a < 200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 a < 350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥ 350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (73%)
Terapia de base		
Índice de sensibilidade fenotípica* < 2	70 / 104 (67%)	61 / 94 (65%)
Índice de sensibilidade fenotípica* = 2	181 / 250 (72%)	169 / 267 (63%)
Índice de sensibilidade genotípica* < 2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Índice de sensibilidade genotípica* = 2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV/r em TB		
Sem uso de DRV/r	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Uso de DRV/r com mutações primárias ao IP	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Uso de DRV/r sem mutações primárias ao IP	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Sexo		
Masculino	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Feminino	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Raça		
Branca	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Americano-africano/hereditariedade 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 HIV		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Outro [†]	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
[‡] Ajustado para fatores de estratificação iniciais. [§] Quatro indivíduos foram excluídos da análise de eficácia em razão da integridade dos dados em um centro de pesquisa. *O Índice de Sensibilidade Fenotípica (PSS) e o Índice de Sensibilidade Genotípica (GSS) foram definidos como o número total de TARVs no EB ao qual o isolado viral de um indivíduo mostrou sensibilidade no início do estudo de acordo com testes de resistência fenotípicos ou genotípicos. O esquema básico foi restrito a ≤ duas TARV com pelo menos um medicamento plenamente ativo, porém n = 11 PSS = 0, n = 2 PSS = 3. [†] Outras <i>clades</i> foram: complexo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos os outros < 10. Observações: TB = terapia de base; RAL = raltegravir; N = número de indivíduos em cada grupo de tratamento; DRV = darunavir		

No estudo SAILING, a supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) no braço de dolutegravir (71%) foi estatisticamente superior ao braço do raltegravir (64%), na semana 48 ($p = 0,030$). As diferenças de tratamento relativas à supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) foram comparáveis em todas as características de base de sexo, raça e subtipo de HIV. As variações médias do número de células T CD4+ em relação ao início do estudo foram de 113 células/mm³ na semana 24 e 162 células/mm³ na semana 48, no grupo de dolutegravir e de 106 células/mm³ na semana 24 e 153 células/mm³ na semana 48, no grupo do raltegravir. Estatisticamente, menos pacientes apresentaram falha terapêutica com aparecimento de resistência no gene IN no braço de dolutegravir (4/354, 1%) que no de raltegravir (17/361, 5%) ($p = 0,003$).

Indivíduos resistentes a inibidores da integrase

No estudo piloto VIKING (ING112961) de coorte, sequencial, de braço único, aberto, multicêntrico, internacional, de fase IIb, foram inscritas duas coortes sequenciais de indivíduos com resistência a várias classes de fármacos, inclusive resistência a inibidores da integrase do HIV, para analisar a atividade antiviral de uma dose de 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia ($n = 27$) em comparação com a dose de 50 mg duas vezes ao dia ($n = 24$) depois de 10 dias de monoterapia funcional. As respostas foram maiores com a administração duas vezes ao dia (redução de 1,8 log₁₀ em relação ao RNA do HIV inicial) que com a administração uma vez ao dia (redução de 1,5 log₁₀ em relação ao valor inicial, diferença ajustada de 0,3 log₁₀, $p = 0,017$). As taxas de resposta maiores com a administração duas vezes ao dia foram

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

mantidas com o uso contínuo de dolutegravir e a otimização do esquema básico durante 48 semanas de tratamento (33% *versus* 71% < 50 cópias/mL, análise ITT-E TLOVR). Observou-se um perfil de segurança comparável entre as doses. Subsequentemente, o estudo VIKING-3 analisou o efeito de dolutegravir comprimidos revestidos, na dose de 50 mg duas vezes ao dia durante sete dias de monoterapia funcional, seguida por terapia de base otimizada e continuação do tratamento com dolutegravir duas vezes ao dia.

No estudo VIKING-3 (ING112574), de braço único, aberto, multicêntrico, adultos vivendo com HIV-1, previamente tratados com ARV, com falha virológica e evidência atual ou passada de resistência ao raltegravir e/ou elvitegravir, foram tratados com 50 mg de dolutegravir duas vezes ao dia com o esquema básico ineficaz em curso durante sete dias, mas com terapia de base otimizada a partir do dia 8. Foram incluídos 183 indivíduos, 133 com resistência a INI detectada por testes de triagem e 50 somente com histórico de evidência de resistência (e sem detecção de resistência nos testes de triagem). No início do estudo, a idade mediana dos pacientes era de 48 anos, 23% eram do sexo feminino, 29% eram não brancos e 20% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C. A contagem mediana inicial de CD4+ era de 140 células/mm³, a duração mediana da TARV prévia era de 14 anos e 56% pertenciam à classe C do CDC. Os indivíduos apresentavam resistência a várias classes de TARV no início do estudo: 79% tinham mutações maiores relacionadas a ≥ 2 ITRN, 75% tinham mutações maiores relacionadas a ≥ 1 ITRNN e 71% tinham mutações maiores relacionadas a ≥ 2 IP; 62% tinham vírus não R5. A população com desfecho virológico (DV) excluiu os pacientes que interromperam o tratamento por motivos não relacionados à eficácia e aqueles com desvios maiores no protocolo (dose incorreta de dolutegravir, administração de medicamentos concomitantes proibidos). A população DV é um subconjunto da população ITT-E.

A variação média de RNA do HIV em relação ao nível inicial no dia 8 (desfecho primário) foi de 1,4 log₁₀ (IC de 95% - 1,3, - 1,5 log₁₀, *p* < 0,001). A resposta foi associada à via mutacional de INI no início do estudo, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 Resposta virológica (RNA plasmático do HIV-1) no dia 8 por via mutacional de resistência ao INI inicial (desfecho virológico [DV] no dia 8)

Via mutacional ao INI	Número de indivíduos (população de DV)	Variação média em relação ao nível inicial (DP) no dia 8	% de declínio > 1 log ₁₀ no dia 8*
Ausência de mutações Q148H/K/R [#]	124	-1,60 (0,52)	92%
Q148 + 1 mutação secundária [^]	35	-1,18 (0,52)	71%
Q148 + 2 mutações secundárias [^]	20	-0,92 (0,81)	45%
[#] Inclui mutações primárias de resistência a INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ou apenas histórico de resistência a INI. [*] Inclui indivíduos com HIV RNA < 50 cópias/mL no dia 8. [^] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I			

Após a fase de monoterapia, quando possível, os indivíduos tiveram a oportunidade de otimizar a terapia de base.

Dos 183 indivíduos que completaram 24 semanas de estudo ou que foram descontinuados antes do ponto de corte (*cut-off*) dos dados, 126 (69%) alcançaram < 50 cópias/mL de RNA na semana 24 (ITT-E, algoritmo de instantâneo [*snapshot*]). Indivíduos hospedando vírus com Q148 e outras mutações secundárias associadas a Q148 alcançaram menor resposta na semana 24. O índice de sensibilidade geral (OSS) à terapia base não foi associado à resposta na semana 24.

Tabela 4 Resposta virológica por via mutacional de resistência ao INI inicial e OSS da TBO (HIV-1 RNA < 50 cópias/mL, algoritmo *snapshot*), na semana 24

Via mutacional ao INI	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Total
Ausência de mutações Q148H/K/R ¹	4/4 (100%)	35/40 (88%)	40/48 (83%)	17/22 (77%)	96/114 (84%)
Q148 + 1 mutação secundária ²	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148 + ≥ 2 mutações secundárias ²	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)
¹ N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ou apenas histórico de resistência a INI. ² G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: Índice de sensibilidade geral (resistência genotípica e fenotípica combinada [avaliação final <i>Monogram Biosciences</i>])					

A taxa de resposta na semana 48 foi sustentada por 116/183 (63%) indivíduos com RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). A resposta também foi sustentada durante a semana 48 em indivíduos portadores do vírus com Q148 e mutação secundária adicional associada ao Q148. A proporção dos indivíduos com RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL na semana 48 foi de 88/113 (78%) para nenhuma mutação Q148, 13/31 (61%) para mutações Q148 + 1 e 4/16 (25%) para mutações secundárias Q148 + ≥ 2 (população VO, algoritmo *Snapshot*). A base da pontuação de suscetibilidade global (OOS) não foi associada com a resposta na semana 48.

A supressão virológica (HIV-1 RNA < 50 cópias/mL) foi comparável em todas as características basais (sexo, raça e idade). A variação mediana do número de células T CD4+ em relação ao início do estudo VIKING-3 baseado nos dados observados foi de 61 células/mm³ na semana 24 e 110 células/mm³ na semana 48.

No estudo VIKING-4 (ING116529), multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, 30 adultos vivendo com HIV-1, previamente tratados com TARV, com falha virológica, fazendo uso de um regime contendo inibidor da integrase e com resistência genotípica primária a INI detectada por testes de triagem foram randomizados e receberam uma dose de 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos duas vezes ao dia ou placebo mantendo o esquema básico ineficaz em curso por 7 dias. A partir do dia 8, todos os pacientes receberam abertamente dolutegravir com terapia de base otimizada. A mediana da idade dos pacientes no momento inicial foi de 49 anos, sendo 20% do sexo feminino, 58% não-brancos e 23% tendo coinfeção com hepatite B e/ou C. A mediana de CD4+ inicial foi de 160 células/mm³, a mediana de tempo de tratamento com TARV anterior foi de 13 anos e 63% eram classe C do CDC. No momento inicial, os indivíduos apresentaram resistência a TARVs de múltiplas classes: 80% tinham mutações a ITRN ≥ 2 , 73% a ITRNN ≥ 1 e 67% a IP ≥ 2 IPs; 83% tinham vírus não-R5. Dezesesseis dos trinta indivíduos (53%) portava o vírus Q148 no momento inicial. A comparação dos desfechos primários no dia 8 mostrou que dolutegravir

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

foi superior ao placebo, com uma diferença média de tratamento ajustada para a variação de RNA do HIV em relação ao nível inicial de $-1.2 \log_{10}$ cópias/mL (IC de 95% - 1,5, - 0,8 $\log_{10}$, $p < 0,001$). As respostas obtidas no dia 8 desse estudo placebo-controlado foram consistentes com as observadas no estudo VIKING-3, incluindo as categorias de base de resistência à integrase. Na Semana 48, 12/30 (40%) dos indivíduos tinham RNA HIV-1 < 50 cópias/mL (ITT-E, algoritmo *snapshot*).

Em uma análise combinada dos estudos VIKING-3 e VIKING-4 ($n=186$, população DV), a proporção de indivíduos com RNA HIV < 50 cópias/mL na Semana 48 foi 123/186 (66%). Para mutações não-Q148, a proporção de indivíduos com RNA HIV < 50 cópias/mL foi 96/126 (76%), para mutações Q148+1 mutação secundária foi de 22/41 (54%) e para Q148 + ≥ 2 mutações secundárias foi de 5/19 (26%).

Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)

O APR recebeu relatórios de mais de 1.300 exposições a dolutegravir durante gestações que resultaram em nascimentos com vida. Estes consistem em mais de 870 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 230 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, e incluíram 29 e 25 defeitos congênitos, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de defeitos entre os bebês nascidos com vida e expostos ao dolutegravir no primeiro trimestre foi de 3,3% (2,2%; 4,7%) e no segundo/terceiro trimestre, de 5,0% (3,2%; 7,3%).

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

Crianças

Um estudo aberto, multicêntrico, de 48 semanas, de fase I/II (P1093/ING112578) avaliou os parâmetros farmacocinéticos, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de **Tivicay PD** em terapias combinadas em bebês, crianças e adolescentes vivendo com HIV-1 e com idades ≥ 4 semanas a < 18 anos, sendo a maioria experimentada a tratamento.

Os resultados de eficácia (Tabela 05) incluem os participantes que receberam as doses recomendadas de comprimidos revestidos ou comprimidos para suspensão.

Tabela 5 Atividade Viroológica e Imunológica durante as Semanas 24 e 48 em pacientes pediátricos

	Semana 24 N=58		Semana 48 N=24	
	n/N	% (95% IC)	n/N	% (95% IC)
Proporção de participantes com RNA HIV < 50 c/mL ^{a, b}	36/58	62,1 (48,4 – 74,5)	16/24	66,7 (44,7 – 84,4)
Proporção de participantes com RNA HIV < 400 c/mL ^b	50/58	86,2 (74,6 – 93,9)	18/24	75 (53,3 – 90,2)
	Mediana (n)	(Q1, Q3)	Mediana (n)	(Q1, Q3)
Diferença de contagem de linfócitos T CD4+ desde o início de tratamento (células/mm)	105 (57)	(-93, 338)	149 (23)	(-17, 291)
Diferença de CD4+ percentualmente (células/mm)	5.1 (57)	(1, 9,3)	8 (23)	(0, 11)

Q1, Q3 = primeiro e terceiros quartis, respectivamente

^a Resultados de < 200 c/mL de testagem de RNA HIV-1 usando um LLOD de 200 c/mL foram limitados a > 50 c/mL nesta análise

^b Algoritmo Snapshot foi usado nesta análise

Referências Bibliográficas:

- AKIL, B. *et al.* Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther*, 20(3): 343-8, 2015.
- CAHN, P. *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*, 382(9893): 700-8, 2013.
- CASTAGNA, A. *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*, 210(3): 354-62, 2014.
- CLOTET, B. *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 383(9936): 2222-31, 2014.
- ERON, JJ. *et al.* Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*, 207(5): 740-8, 2013.
- RAFFI, F. *et al.* Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*, 381(9868): 735-43, 2013.
- RAFFI, F. *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 13(11): 927-35, 2013.
- VAVRO, C. *et al.* Durable efficacy and limited integrase resistance in subjects receiving Dolutegravir after failing a prior INI regimen: Week 48 results from VIKING3. In: European Meeting on HIV and Hepatitis, 12, 2014, Barcelona.
- VIANI, RM. *et al.* Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*, 34(11): 1207-13, 2015.
- WALMSLEY, SL. *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 369(19): 1807-18, 2013.
- WALMSLEY, S. *et al.* Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 70(5): 515-9, 2015.
- WIZNIA, A. *et al.* IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. In: ANNUAL CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 23, 2016, Boston, USA.

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistêmico. Antivirais para tratamento de infecções pelo HIV, combinações.

Código ATC: J05AJ03

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

Em um ensaio randomizado de determinação da dose, indivíduos vivendo com HIV-1 em monoterapia com dolutegravir apresentaram atividade antiviral rápida e dose-dependente, com declínio médio do RNA do HIV-1 entre o início do estudo e o dia 11 de 1,5, 2,0 e 2,5 $\log_{10}$ com as respectivas doses de 2 mg, 10 mg e 50 mg de dolutegravir uma vez ao dia. Essa resposta antiviral foi mantida durante três a quatro dias depois da última dose no grupo tratado com 50 mg.

Atividade antiviral em cultura celular

A EC_{50} do DTG foi de 0,51 nM nas células mononucleares do sangue periférico (CMSP) infectadas pela cepa BaL do HIV-1 e de 0,53 nM nas CMSP infectadas pela cepa NL432 do HIV-1. As EC_{50} s das células MT-4 infectadas pela cepa IIIB do HIV-1 e incubadas com dolutegravir durante quatro ou cinco dias foram de 0,71 e 2,1 nM.

Em um ensaio de sensibilidade da integrase viral que usou a região codificadora de integrase de 13 isolados da *clade* B clinicamente diferentes, a potência antiviral do dolutegravir foi semelhante à observada em cepas laboratoriais, com EC_{50} média de 0,52 nM. Quando avaliada em ensaios de CMSP contra um painel constituído de 24 isolados clínicos do HIV-1 (grupo M [*clades* A, B, C, D, E, F e G] e grupo O) e três isolados clínicos do HIV-2, a média geométrica de EC_{50} foi de 0,20 nM e os valores de EC_{50} variaram de 0,02 a 2,14 nM com o HIV-1, enquanto a média geométrica de EC_{50} foi 0,18 nM e os valores de IC_{50} variaram de 0,09 a 0,61 nM com isolados do HIV-2.

Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais

Nenhum fármaco com atividade anti-HIV inerente teve ação antagonista do dolutegravir (as avaliações *in vitro* foram feitas pela técnica *checkerboard* em combinação com estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroque, adefovir e raltegravir). Além disso, antivirais sem atividade anti-HIV inerente (ribavirina) não tiveram efeito aparente sobre a atividade do dolutegravir.

Efeito do soro humano e das proteínas séricas

Estudos *in vitro* sugeriram uma modificação de 75 vezes da EC_{50} do dolutegravir na presença de soro humano a 100% (pelo método de extrapolação), e a EC_{90} ajustada para proteína (PA-IC90) em CMSP foi estimada em 64 ng/mL. A concentração mínima de dolutegravir com uma dose única de 50 mg em indivíduos virgens de tratamento com inibidor da integrase foi de 1,20 μ g/mL e, portanto, 19 vezes maior que a PA-EC90 estimada.

Resistência *in vitro*

Isolamento do HIV-1 de tipo selvagem: não se observaram vírus extremamente resistentes ao dolutegravir durante a passagem de 112 dias da cepa IIIB, com *fold change* (FC) máximo de 4,1 vezes nas populações de vírus resistentes após a passagem com substituições nas posições de IN conservadas S153Y e S153F.

A passagem da cepa NL432 de HIV-1 selvagem na presença de dolutegravir selecionou as substituições E92Q (FC dos vírus da população de passagem = 3,1) e G193E (FC dos vírus da população de passagem = 3,2) no dia 56. A passagem adicional de vírus selvagens dos subtipos B, C e A/G na presença de DTG selecionou R263K, G118R e S153T.

Atividade anti-HIV contra cepas resistentes. Cepas resistentes a inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease: o dolutegravir mostrou potência equivalente contra dois clones mutantes de HIV-1 resistentes a inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN), três clones mutantes resistentes a inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN) e dois clones mutantes resistentes a inibidores da protease (IP) (um triplo e um sêxtuplo) em comparação com a cepa de tipo selvagem.

Cepas de HIV-1 resistentes a inibidores da integrase. Sessenta HIV-1 mutantes resistentes a inibidores da integrase (28 com uma substituição e 32 com duas ou mais substituições) foram produzidos a partir do vírus NL-432 selvagem por meio de mutagênese sítio-dirigida. O dolutegravir mostrou atividade anti-HIV (sensibilidade) com FC < 5 contra 27 de 28 vírus mutantes resistentes a inibidores da integrase com uma substituição, inclusive T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R e N155H, enquanto os números de vírus mutantes testados com FC < 5 foram de 17/28 com o raltegravir e 11/21 com o elvitegravir. Além disso, dos 32 vírus mutantes resistentes a inibidores da integrase com duas ou mais substituições, observou-se FC < 5 em 23 de 32 com dolutegravir, em 4 de 32 com raltegravir e em 2 de 25 testados com elvitegravir.

Cepas de HIV-2 resistentes a inibidores da integrase. HIV-2 mutantes sítio-dirigidos foram criados a partir de indivíduos vivendo com HIV-2 e tratados com raltegravir que apresentaram falha virológica. Em geral, os FCs do HIV-2 observados foram semelhantes aos FCs do HIV-1 observados com vias mutacionais semelhantes. O FC com dolutegravir foi < 5 contra quatro HIV-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G e E92Q/T97A/N155H/S163D); o FC com dolutegravir contra E92Q/N155H foi de 8,5 e contra G140S/Q148R foi de

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

17. O dolutegravir, o raltegravir e o elvitegravir tiveram igual atividade contra o HIV-2 mutante sítio-dirigido com S163D e contra o tipo selvagem; contra os demais HIV-2 mutantes o FC com raltegravir variou de 6,4 a 420 e o FC com elvitegravir variou de 22 a 640.

Isolados clínicos de indivíduos com falha virológica no tratamento com raltegravir. Trinta amostras de isolados clínicos com resistência genotípica e fenotípica ao raltegravir (FC mediano > 81) foram submetidas à avaliação da sensibilidade ao dolutegravir (FC mediano de 1,5) pelo teste *PhenoSense* da *Monogram Biosciences*. O FC mediano com dolutegravir de isolados que continham alterações em G140S + Q148H foi de 3,75; em G140S + Q148R foi de 13,3; em T97A + Y143R foi de 1,05 e em N155H foi de 1,37.

A sensibilidade ao dolutegravir de 705 isolados resistentes ao raltegravir de pacientes previamente tratados com raltegravir foi analisada pelo teste *PhenoSense* de *Monogram Biosciences*. O dolutegravir apresenta FC ≤ 10 contra 93,9% dos 705 isolados clínicos, 16 (9%) de 184 isolados com a mutação de resistência INI Q148 + 1 e 25 (27%) de 92 isolados clínicos com a mutação de resistência INI Q148 + ≥ 2 tiveram aumento maior que 10 vezes.

Resistência *in vivo*: pacientes virgens de tratamento com inibidores da integrase

Nenhuma mutação de resistência a INI nem resistência à terapia de base com ITRN foi isolada durante o tratamento de pacientes virgens de tratamento com 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia, nos estudos SPRING-1, SPRING-2, SINGLE e FLAMINGO. No estudo SAILING com pacientes previamente tratados com antirretroviral (e virgens de tratamento com inibidores da integrase) (n = 354 no braço tratado com dolutegravir), observou-se, na semana 48, substituições a inibidores da integrase surgidas durante o tratamento em quatro de dezessete indivíduos com falha virológica recebendo dolutegravir. Desses quatro casos, dois pacientes apresentaram uma substituição singular de R263K na integrase, com FC máximo de 1,93, um paciente apresentou uma substituição polimórfica V151V/I na integrase, com FC máximo de 0,92 e um paciente apresentou mutações na integrase pré-existent, caso onde foi considerado que este era experiente a integrase ou que foi infectado, no momento da transmissão, por um vírus resistente a integrase. (ver Estudos Clínicos, no item 2. Resultado de Eficácia).

Resistência *in vivo*: pacientes resistentes a inibidores da integrase

O estudo VIKING-3 avaliou a administração de dolutegravir (mais terapia de base otimizada) a indivíduos com resistência preexistente a INI. Trinta e seis indivíduos (36/183) apresentaram falha virológica definida por protocolo (PDVF) até a semana 24. Desses, 32 tiveram os dados iniciais e de resistência com PDVF pareados para análise e 17/32 (53%) apresentaram mutações surgidas durante o tratamento. As mutações surgidas durante o tratamento ou as combinações de mutações observadas foram 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), N155H (n=1) e E157E/Q (n=1). Quatorze dos 17 indivíduos que tinham vírus com mutações surgidas durante o tratamento abrigavam vírus com mutação na via Q148 presentes no início do estudo ou previamente. Cinco novos indivíduos experimentaram PDVF entre as semanas 24 e 48, e 2 desses cinco indivíduos tiveram mutações associadas ao tratamento. As mutações associadas ao tratamento ou a mistura de mutações observadas foram L74I (n=1), N155H (n=2).

O Estudo VIKING-4 avaliou dolutegravir (mais terapia de base otimizada) em indivíduos com resistência genotípica primária a INIs nos testes de triagem em 30 indivíduos. As mutações emergentes ao tratamento observadas foram consistentes com aquelas observadas no estudo VIKING-3.

Efeitos no eletrocardiograma

Em um ensaio cruzado (*cross-over*), randomizado e controlado por placebo, administrou-se a 42 indivíduos saudáveis doses orais únicas de placebo, DTG em suspensão de 250 mg (exposições correspondentes a aproximadamente o triplo da dose de 50 mg uma vez ao dia em estado de equilíbrio) e moxifloxacino (400 mg, controle ativo) em sequência aleatória. O dolutegravir não prolongou o intervalo QTc por 24 horas após a dose. Após ajuste em função do valor inicial e do placebo, a alteração média máxima do QTc com base no método de correção de Fridericia (QTcF) foi de 1,99 ms (limite superior do IC de 95% unilateral: 4,53 ms).

Efeitos na função renal

O efeito de dolutegravir sobre o *clearance* de creatinina sérica (ClCr), a taxa de filtração glomerular (TFG) com uso de ioexol como marcador e o fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) com uso de para-aminoipurato (PAH) como marcador foi avaliado em um estudo aberto, randomizado, de três braços, paralelo, controlado por placebo em 37 indivíduos saudáveis tratados com 50 mg de dolutegravir comprimidos revestidos uma vez ao dia (n = 12), 50 mg duas vezes ao dia (n = 13) ou placebo uma vez ao dia (n = 12) durante 14 dias. Observou-se pequena diminuição do ClCr com o dolutegravir na primeira semana de tratamento, compatível com o observado em estudos clínicos. O dolutegravir, nas duas doses, não teve efeito relevante sobre a TFG nem sobre o FPRE. Esses dados respaldam estudos *in vitro* sugestivos de que os pequenos aumentos da creatinina observados em estudos clínicos são causados por inibição não patológica do transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCT2) nos túbulos renais proximais, que medeia a secreção tubular de creatinina.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do dolutegravir é semelhante em indivíduos saudáveis e vivendo com HIV. A variabilidade farmacocinética (PK) do dolutegravir é de baixa a moderada. Em estudos de fase I em indivíduos saudáveis, o coeficiente de variação interindividual (CVb%) para AUC e C_{max} variou de ~20% a 40% e a C_t variou de 30% a 65% entre os estudos. A variabilidade PK interindividual do DTG foi maior em indivíduos vivendo com HIV que em indivíduos saudáveis. A variabilidade intraindividual (CVw%) é menor que a variabilidade interindividual.

Os comprimidos revestidos e os comprimidos para suspensão não possuem a mesma biodisponibilidade. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos para suspensão é aproximadamente 1,6 vezes maior em comparação aos comprimidos revestidos. Assim, uma dose de 30 mg de **Tivicay PD** administrada como seis comprimidos para suspensão de 5 mg terá exposição semelhante a uma dose de 50 mg de dolutegravir administrada como comprimido revestido. Do mesmo modo, uma dose de 25 mg de **Tivicay PD** administrada como cinco comprimidos para suspensão de 5 mg, proporcionará uma exposição comparável a uma dose de 40 mg de dolutegravir administrada como quatro comprimidos revestidos de 10 mg.

Absorção

O dolutegravir é absorvido rapidamente após a administração oral, com T_{max} mediano uma a três horas após a administração na forma de comprimido. A linearidade da farmacocinética do dolutegravir depende da dose e da formulação. Em geral, após a administração oral de formulações em comprimido o dolutegravir apresentou farmacocinética não linear com aumentos da exposição plasmática menores que os proporcionais à dose entre 2 e 100 mg; entretanto, o aumento da exposição ao dolutegravir parece proporcional à dose na faixa de 25 a 50 mg.

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Tivicay PD pode ser administrado acompanhado ou não de alimentos. Os alimentos aumentaram a extensão e reduziram a taxa de absorção do dolutegravir. A biodisponibilidade do dolutegravir depende do conteúdo da refeição: refeições com quantidade baixa, moderada e alta de gorduras aumentaram a AUC_(0-∞) do dolutegravir de 33%, 41% e 66%, aumentaram C_{max} de 46%, 52% e 67% e prolongaram T_{max} de 2 horas em jejum para 3, 4 e 5 horas, respectivamente. Esses aumentos não têm importância clínica. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir não foi determinada.

Distribuição

De acordo com dados *in vitro*, o dolutegravir liga-se intensamente (cerca de 99,3%) às proteínas plasmáticas humanas. Estima-se que o volume aparente de distribuição (após administração oral da formulação em suspensão, Vd/F) seja de 12,5 L. A ligação do dolutegravir às proteínas plasmáticas foi independente da concentração. As razões de concentração de radioatividade relacionada ao fármaco no sangue total e no plasma variaram, em média, entre 0,441 e 0,535, indicando associação mínima da radioatividade com os componentes celulares do sangue. Estima-se que a fração livre de DTG no plasma seja de cerca de 0,2% a 1,1% em indivíduos saudáveis, cerca de 0,4% a 0,5% em indivíduos com disfunção hepática moderada, 0,8% a 1,0% em indivíduos com disfunção renal acentuada e 0,5% em pacientes vivendo com HIV-1.

O dolutegravir é encontrado no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 12 indivíduos virgens de tratamento em esquema com dolutegravir mais abacavir/lamivudina (3TC) por 16 semanas, a concentração média de dolutegravir no LCR foi de 15,4 ng/mL na semana 2 e 12,6 ng/mL na semana 16, variando de 3,7 a 23,2 ng/mL (comparável à concentração plasmática do fármaco não ligado). A razão da concentração de dolutegravir no LCR: plasma variou de 0,11% a 2,04%. As concentrações de dolutegravir no LCR ultrapassaram a IC₅₀, o que confirma a redução mediana do RNA do HIV-1 no LCR de 2,2 log em relação ao nível inicial após duas semanas e 3,4 log após 16 semanas de tratamento (ver Farmacodinâmica, no item 3. Características Farmacológicas).

O dolutegravir está presente nos órgãos genitais femininos e masculinos. A AUC no líquido cervicovaginal, no tecido cervical e no tecido vaginal variou de 6% a 10% da AUC plasmática correspondente em estado de equilíbrio. No sêmen a AUC foi de 7% e no tecido retal foi de 17% da AUC plasmática correspondente em estado de equilíbrio.

Metabolismo

O dolutegravir é metabolizado principalmente via UGT1A1 com um componente CYP3A menor (9,7% da dose total administrada em um estudo de balanço de massa em seres humanos). O dolutegravir é a substância circulante predominante no plasma; a eliminação renal do fármaco inalterado é baixa (< 1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total são excretados inalterados nas fezes. Não se sabe se essa quantidade representa, total ou parcialmente, o fármaco não absorvido ou a excreção biliar do conjugado com glicuronidato, que pode se decompor e liberar a substância original na luz intestinal. Trinta e um por cento da dose oral total são excretados na urina, representados por éter de glicuronídeo do DTG (18,9% da dose total), metabólito da N-desalquilação (3,6% da dose total) e um metabólito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total).

Eliminação

O dolutegravir tem uma meia-vida terminal de ~14 horas e um *clearance* aparente (CL/F) de 0,56 L/h.

Populações especiais de pacientes

Crianças

A farmacocinética dos comprimidos revestidos e comprimidos para suspensão em crianças e adolescentes com idade ≥ 4 semanas a < 18 anos vivendo com HIV-1 foi avaliada em dois estudos (P1093/ING112578 e ODYSSEY/201296). A exposição plasmática no estado de equilíbrio em doses por faixa do peso é resumida na Tabela 6.

Tabela 6 Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de dolutegravir após a administração de dolutegravir em doses de faixa de peso em indivíduos pediátricos vivendo com HIV-1

Faixa de peso (kg)	Forma Farmacêutica de dolutegravir	Dose uma vez ao dia	N	Parâmetros farmacocinéticos Média geométrica (CV%)		
				C _{max} µg/mL	AUC ₍₀₋₂₄₎ µg.h/mL	C ₂₄ µg/mL
3 a <6	DT	5	8	3,80 (34)	49,37 (49)	962 (98)
6 a 10 ^b	DT	10	4	5,68 (38)	85,49 (32)	1821 (41)
6 a <10 ^c	DT	15	17	5,27 (50)	57,17 (76)	706 (177)
10 a <14	DT	20	13	5,99 (33)	68,75 (48)	977 (100)
14 a <20	DT	25	19	5,97 (42)	58,97 (44)	725 (75)
≥20	DT ^d	30	9	7,16 (26)	71,53 (26)	759 (73)
	FCT	50	49	4,92 (40)	54,98 (43)	778 (62)
Alvo: Média Geométrica (Intervalo)					46 (37-134)	995 (697-2260)

DT = comprimido para suspensão

FCT=comprimido revestido

^a biodisponibilidade de dolutegravir DT é ~1.6-vezes dolutegravir FCT.

^b <6 meses de idade

^c ≥6 meses de idade

^d ≥ 20 to <25 kg faixa de peso

Idosos

A análise farmacocinética populacional de dolutegravir com uso de dados de adultos vivendo com HIV-1 mostrou que a idade não teve efeito clinicamente importante sobre a exposição ao dolutegravir.

Os dados farmacocinéticos relativos ao dolutegravir em indivíduos > 65 anos são limitados.

Disfunção renal

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

O *clearance* renal do fármaco inalterado é uma via menor de eliminação do dolutegravir. Um estudo da farmacocinética de uma dose única de 50 mg de dolutegravir em comprimidos revestidos foi realizado em indivíduos com disfunção renal acentuada ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$). Não se observaram diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com disfunção renal acentuada ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) e indivíduos saudáveis equivalentes. Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal. Há informação limitada em diálise, embora não sejam esperadas diferenças na exposição.

Disfunção hepática

O dolutegravir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Em um estudo que comparou oito indivíduos com disfunção hepática moderada (classe B de *Child-Pugh*) a oito controles adultos saudáveis equivalentes, a exposição do dolutegravir em dose única de 50 mg em comprimidos revestidos foi semelhante nos dois grupos. Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção hepática leve a moderada. O efeito da disfunção hepática acentuada sobre a farmacocinética do dolutegravir não foi estudado.

Polimorfismos de enzimas metabolizadoras de fármacos

Não há evidências de que polimorfismos comuns em enzimas metabolizadoras de fármacos alterem a farmacocinética do dolutegravir em grau clinicamente importante. Em uma metanálise utilizando amostras para análise farmacogenômica colhidas de indivíduos saudáveis em estudos clínicos, os indivíduos com genótipo UGT1A1 ($n = 7$), responsável por metabolismo insatisfatório do dolutegravir, tiveram um *clearance* de dolutegravir 32% menor e uma AUC 46% maior que indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1 ($n = 41$). Os polimorfismos em CYP3A4, CYP3A5 e NR1I2 não foram associados a diferenças na farmacocinética do dolutegravir.

Sexo

A exposição ao dolutegravir em indivíduos saudáveis parece ser ligeiramente maior (~20%) em mulheres que em homens de acordo com os dados obtidos em um estudo de indivíduos saudáveis (homens, $n = 17$; mulheres, $n = 24$). Análises PK populacionais a partir de dados farmacocinéticos reunidos de ensaios de fase IIb e fase III em adultos não mostraram efeito clinicamente importante do sexo na exposição ao dolutegravir.

Raça

Análises PK populacionais a partir de dados farmacocinéticos reunidos de ensaios de fase IIb e fase III com adultos não mostraram efeito clinicamente importante da raça sobre a exposição do dolutegravir. A farmacocinética do dolutegravir após administração de dose única oral a indivíduos japoneses parece semelhante aos parâmetros observados em indivíduos ocidentais (Estados Unidos).

Coinfecção por hepatite B ou C

A análise farmacocinética populacional indicou que a coinfecção pelo vírus da hepatite C não teve efeito clinicamente importante na exposição ao dolutegravir. Os dados sobre indivíduos com coinfecção por hepatite B são limitados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

É contraindicada a administração de **Tivicay PD** a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir ou a algum dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

Há relato de reações de hipersensibilidade aos inibidores da integrase, inclusive ao **Tivicay PD**, caracterizadas por erupção cutânea, sintomas gerais inespecíficos e, às vezes, disfunção de órgãos, inclusive lesão hepática. Interrompa imediatamente o uso de **Tivicay PD** e de outros agentes suspeitos caso surjam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (que incluem, entre outros, erupção cutânea intensa ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dor muscular ou articular, vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema). Deve-se monitorar o estado clínico, inclusive as aminotransferases hepáticas, e iniciar tratamento adequado. A demora em interromper o tratamento com **Tivicay PD** ou outros medicamentos suspeitos depois do início da reação de hipersensibilidade pode ser fatal.

Hepatotoxicidade

Eventos adversos hepáticos foram relatados em pacientes recebendo um regime contendo dolutegravir. Pacientes com hepatite B ou C subjacente podem apresentar um risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases com o uso de **Tivicay PD**. Em alguns casos, os aumentos nas transaminases foram consistentes com a síndrome de reconstituição imune ou reativação da hepatite B, particularmente, em situações em que a terapia anti hepatite foi interrompida. Casos de toxicidade hepática, incluindo aumentos na bioquímica hepática sérica, hepatite e insuficiência hepática aguda foram relatados em pacientes recebendo um regime contendo dolutegravir e sem doença hepática pré-existente, ou outros fatores de risco identificáveis. Lesões hepáticas induzidas por fármacos que levaram a transplante hepático foram relatadas com a associação em dose fixa de abacavir, dolutegravir e lamivudina. Recomenda-se o monitoramento da hepatotoxicidade.

Síndrome de reconstituição imune

Os pacientes vivendo com HIV que têm imunodeficiência acentuada por ocasião do início da terapia antirretroviral (TARV) podem apresentar uma reação inflamatória a infecções oportunistas residuais ou assintomáticas, que causa distúrbios clínicos graves ou agravamento dos sintomas. Em geral, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da TARV. Alguns exemplos pertinentes são a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). É preciso avaliar sem demora quaisquer sintomas inflamatórios e iniciar o tratamento quando necessário. Também foram descritos distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) nos casos de reconstituição imune, porém o tempo até que se iniciem é mais variável e esses distúrbios podem ocorrer muitos meses depois de iniciado o tratamento e, às vezes, têm apresentação atípica.

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

A elevação de marcadores bioquímicos da função hepática compatível com a síndrome de reconstituição imune foi observada em alguns pacientes coinfectados por hepatite B e/ou C no início do tratamento com **Tivicay PD**. Recomenda-se o monitoramento bioquímico da função hepática em pacientes com coinfeção por hepatite B e/ou C. Deve-se ter o cuidado especial em iniciar ou manter tratamento efetivo da hepatite B (de acordo com as diretrizes de tratamento) ao instituir a terapia com dolutegravir nos pacientes coinfectados por hepatite B (ver o item 9. Reações Adversas).

Infecções oportunistas

Pacientes tratados com **Tivicay PD** ou qualquer outra terapia antirretroviral ainda podem ter infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV. Portanto, médicos com experiência no tratamento dessas doenças associadas ao HIV devem mantê-los sob rigorosa observação clínica.

Interações Medicamentosas

É necessário ter cuidado com a administração concomitante de medicamentos (prescritos ou de venda livre) que possam modificar a exposição do **Tivicay PD** ou que possam ter sua exposição modificada pelo **Tivicay PD** (ver os itens 4. Contraindicações e 6. Interações Medicamentosas). A dose recomendada de **Tivicay PD** deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração de etravirina (sem reforço de inibidor da protease), efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva de São João (ver o item 6. Interações Medicamentosas). Em pacientes pediátricos, a dose de uma vez ao dia, com base no peso corporal, deve ser administrada duas vezes ao dia.

Tivicay PD não deve ser coadministrado com antiácidos que contenham cátions polivalentes. Recomenda-se a administração de **Tivicay PD** duas horas antes ou seis horas depois desses medicamentos (ver o item 6. Interações Medicamentosas).

É recomendada a administração de **Tivicay PD** 2 horas antes ou 6 horas após tomar suplementos de cálcio ou ferro, ou alternativamente, administrado com alimentos (ver o item 6. Interações Medicamentosas).

Tivicay PD aumentou concentração de metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose de metformina pode ser considerado ao iniciar ou interromper o uso de metformina em coadministração com dolutegravir (ver o item 6. Interações Medicamentosas).

Rilpivirina e dolutegravir

O regime duplo de rilpivirina e dolutegravir somente é adequado para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em pacientes com supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) em que não há conhecida ou suspeita resistência a qualquer um destes antirretrovirais.

Lamivudina e dolutegravir

O regime duplo de lamivudina e dolutegravir somente é adequado para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em que não há conhecida ou suspeita resistência a qualquer um destes antirretrovirais.

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos de **Tivicay PD** na fertilidade humana masculina nem feminina. Estudos com animais indicam que o dolutegravir não afeta a fertilidade masculina nem feminina (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).

Gravidez

Tivicay PD pode ser usado durante a gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

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

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

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

A incidência de defeitos no tubo neural na população geral varia de 0,5 - 1 casos a cada 1000 nascidos vivos.

A prevalência de defeitos do tubo neural em crianças nascidas de mulheres que tomaram dolutegravir na concepção nestes dois estudos não diferiu significativamente da taxa de base em mulheres sem HIV ou nos outros grupos de exposição à TARV.

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

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

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

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

Tivicay PD atravessa facilmente a placenta em humanos. Em mulheres grávidas com HIV, as concentrações médias (intervalo) de dolutegravir no cordão umbilical fetal foram 1,28 (1,21 a 1,28) vezes maiores em comparação com as concentrações plasmáticas periféricas maternas. Não há informações suficientes sobre os efeitos do dolutegravir em recém-nascidos

Lactação

Os especialistas da área de saúde recomendam que, sempre que possível, as mulheres vivendo com HIV não amamentem para evitar a transmissão do HIV. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

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

Categoria D de risco na gravidez.

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos que analisassem o efeito de **Tivicay PD** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. É preciso levar em conta o estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **Tivicay PD** ao avaliar essa capacidade.

Carcinogênese/mutagênese

O dolutegravir não foi mutagênico nem clastogênico em testes *in vitro* em bactérias e cultura de células de mamíferos nem em teste do micronúcleo em roedores *in vivo*. O dolutegravir não foi carcinogênico em estudos de longo prazo em camundongos e ratos.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

O dolutegravir não afetou a fertilidade masculina nem feminina de ratos em doses de até 1.000 mg/kg/dia, a dose máxima testada (correspondente a 33 vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Gravidez

A administração oral de dolutegravir a ratas grávidas em doses de até 1.000 mg/kg/dia do 6º ao 17º dia de gestação não causou toxicidade materna, toxicidade durante o desenvolvimento nem teratogenicidade (correspondente a 37,9 vezes a exposição clínica humana em dose de 50 mg com base na AUC).

A administração oral de dolutegravir a coelhas grávidas em doses de até 1.000 mg/kg/dia do 6º ao 18º dia de gestação não causou toxicidade durante o desenvolvimento nem teratogenicidade (correspondente a 0,56 vez a exposição clínica humana em dose de 50 mg com base na AUC). Em coelhos, observou-se toxicidade materna (diminuição do consumo de alimentos, diminuição da quantidade/ausência de fezes/urina, redução do ganho de peso) em dose de 1.000 mg/kg (correspondente a 0,56 vezes a exposição clínica humana em dose de 50 mg com base na AUC).

Toxicologia e/ou farmacologia animal

O efeito do tratamento diário prolongado com altas doses de dolutegravir foi avaliado por estudos de toxicidade de doses orais repetidas em ratos (até 26 semanas) e macacos (até 38 semanas). O efeito primário do dolutegravir foi a intolerância ou irritação gastrointestinal em ratos e macacos em doses que produzem exposição sistêmica correspondente a aproximadamente 32 vezes (em ratos) e 1,2 vez (em macacos) a exposição clínica humana em dose de 50 mg com base na AUC. Como se considera que a intolerância gastrointestinal (GI) seja causada pela administração local do fármaco, as medidas em mg/kg ou mg/m² são adequadas para determinar a cobertura de segurança relativa a essa toxicidade. A intolerância GI em macacos ocorreu em dose correspondente a 30 vezes a dose equivalente humana em mg/kg (considerando-se uma pessoa de 50 kg) e 11 vezes a dose equivalente humana em mg/m², considerando-se uma dose clínica diária total de 50 mg.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes no item 3. Características Farmacológicas.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito do dolutegravir na farmacocinética de outros agentes

In vitro, o dolutegravir não causou inibição direta ou causou fraca inibição (IC₅₀ > 50 µM) das enzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT)1A1 ou UGT2B7 e dos transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu CYP1A2, CYP2B6 nem CYP3A4. *In vivo*, o dolutegravir não afetou o midazolam, um fármaco marcador de atividade da CYP3A4. De acordo com esses dados, não se espera que **Tivicay PD** afete a farmacocinética dos fármacos que sejam substratos dessas enzimas ou transportadores (p. ex., transcriptase reversa e inibidores da protease, abacavir, zidovudina, maraviroque, analgésicos opioides, antidepressivos, estatinas, antifúngicos azóis, inibidores da bomba de prótons, medicamentos para disfunção erétil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Nos estudos de interação medicamentosa, o dolutegravir não teve efeito clinicamente importante sobre a farmacocinética dos seguintes medicamentos: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclastavir e contraceptivos orais que contêm norelgestromina e etinilestradiol.

In vitro, o dolutegravir inibiu o transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCT2) renal ($IC_{50} = 1,93 \mu M$), o transportador do sistema de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas MATE-1 ($IC_{50} = 6,34 \mu M$) e MATE2-K ($IC_{50} = 24,8 \mu M$). Devido à exposição sistêmica de dolutegravir *in vivo*, este tem um baixo potencial para afetar o transporte dos substratos MATE2-K *in vivo*.

In vivo, o dolutegravir pode aumentar a concentração plasmática de fármacos cuja excreção dependa do OCT2 ou MATE-1 (por exemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [também conhecida como dalfampridina] ou metformina) (ver Tabela 07).

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

Efeito de outros agentes na farmacocinética do dolutegravir

O dolutegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo por UGT1A1. O dolutegravir também é substrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP; portanto, fármacos indutores dessas enzimas ou transportadores podem, teoricamente, diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de **Tivicay PD**.

A coadministração de **Tivicay PD** e outros fármacos inibidores de UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 e/ou Pgp pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir (ver Tabela 7).

In vitro, o dolutegravir não é um substrato do polipeptídeo transportadores de ânions orgânicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3 ou OCT1. Portanto, não é esperado que fármacos que podem modular exclusivamente esses transportadores possam afetar a concentração plasmática do dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina e tipranavir combinado ao ritonavir reduziram consideravelmente a concentração plasmática de dolutegravir, o que requer ajuste da dose de **Tivicay PD** para a dose recomendada duas vezes ao dia. O efeito da etravirina foi atenuado pela coadministração dos inibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir e darunavir/ritonavir e espera-se que também seja atenuado pela combinação atazanavir/ritonavir. Portanto, não é necessário ajustar a dose de dolutegravir quando coadministrado com etravirina e lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir. Outro indutor, fosamprenavir combinado ao ritonavir, reduziu a concentração plasmática de dolutegravir, mas não exigiu ajuste da dose de **Tivicay PD** (ver Tabela 7). Um estudo da interação medicamentosa com atazanavir, que inibe a UGT1A1, não demonstrou aumento clinicamente importante da concentração plasmática de dolutegravir. O efeito de tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclastavir e omeprazol na farmacocinética do dolutegravir foi nulo ou mínimo, portanto, não é necessário ajustar a dose de **Tivicay PD** quando coadministrado com esses fármacos.

A Tabela 7 apresenta algumas interações medicamentosas. As recomendações baseiam-se em estudos de interação medicamentosa ou interações previstas em razão da magnitude esperada da interação e da possibilidade de eventos adversos graves ou de perda de eficácia.

Tabela 7 Interações medicamentosas

Classe do fármaco concomitante: nome do fármaco	Efeito sobre a concentração de dolutegravir ou do fármaco concomitante	Comentário clínico
Antirretrovirais		
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: etravirina (ETR) sem reforço de inibidor da protease.	dolutegravir↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88% ETR ↔	O uso de Tivicay PD com etravirina sem reforço de inibidor da protease não é recomendado
Inibidor da protease: lopinavir/ritonavir + etravirina	dolutegravir↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	A combinação lopinavir/ritonavir e etravirina não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor da protease: darunavir/ritonavir + etravirina	dolutegravir↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	A combinação darunavir/ritonavir e etravirina não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: efavirenz (EFV)	dolutegravir↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75% EFV ↔	O efavirenz diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de Tivicay PD deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração de efavirenz. Quando possível devem ser utilizadas combinações alternativas que não incluam efavirenz em pacientes resistentes a INI.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: nevirapina	dolutegravir↓	A coadministração com nevirapina pode diminuir a concentração plasmática de dolutegravir por indução enzimática e não foi estudada. O efeito da nevirapina sobre a exposição ao dolutegravir provavelmente é similar ao efeito do efavirenz ou menor. A dose recomendada de Tivicay PD deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração de nevirapina. Quando possível devem ser

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

		utilizadas combinações alternativas que não incluam nevirapina em pacientes resistentes a INI.
Inibidor da protease (IP): atazanavir (ATV)	dolutegravir↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔	O atazanavir aumentou a concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor da protease: atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	dolutegravir↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	A combinação atazanavir/ritonavir aumentou a concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor da protease: tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	dolutegravir↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	A combinação tipranavir/ritonavir diminui a concentração de dolutegravir. A dose recomendada de Tivicay PD deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração de tipranavir/ritonavir. Quando possível devem ser utilizadas combinações alternativas que não incluam tipranavir/ritonavir em pacientes resistentes a INI.
Inibidor da protease: fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	A combinação fosamprenavir/ritonavir diminui a concentração de dolutegravir, mas, de acordo com dados limitados, não reduziu a eficácia em estudos de fase III. Não é necessário ajuste da dose em pacientes virgens de tratamento com INI. Quando possível devem ser utilizadas combinações alternativas que não incluam fosamprenavir/ritonavir em pacientes resistentes a INI.
Inibidor da protease: nelfinavir	dolutegravir ↔	Essa interação não foi estudada. Embora seja um inibidor da CYP3A4, não se espera que haja aumento, de acordo com dados de outros inibidores. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor da protease: lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	A combinação lopinavir/ritonavir não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor da protease: darunavir/ritonavir	dolutegravir↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	A combinação darunavir/ritonavir não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa: tenofovir	dolutegravir↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _t ↑ 19%	O tenofovir não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste da dose.
Outros fármacos		
dofetilida pilsicainida	dofetilida↑ pilsicainida ↑	A coadministração de dolutegravir pode aumentar a concentração plasmática de dofetilida ou pilsicainida por inibição do transportador OCT2; a coadministração não foi estudada. A coadministração de dolutegravir com dofetilida ou pilsicainida é contraindicada em razão da possibilidade de toxicidade com risco de morte decorrente da alta concentração de dofetilida e pilsicainida.
fampridina (também conhecida como dal'fampridina)	fampridina↑	A coadministração de dolutegravir, embora não estudada, tem o potencial de causar convulsões devido ao aumento da concentração plasmática de fampridina via inibição do transportador OCT2. A coadministração de dolutegravir com fampridina é contraindicada.
carbamazepina	dolutegravir↓ AUC ↓ 49%	A carbamazepina diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de Tivicay PD deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração de carbamazepina. Quando possível, alternativas à

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

	$C_{\text{máx}} \downarrow 33\%$ $C_{\text{r}} \downarrow 73\%$	carbamazepina devem ser utilizadas em pacientes resistentes a INI.
fenitoína fenobarbital Erva de São João	dolutegravir↓	A coadministração com esses indutores metabólicos tem o potencial de reduzir a concentração plasmática de dolutegravir devido à indução enzimática e ainda não foi estudada. O efeito desses indutores metabólicos sobre a exposição do dolutegravir é provavelmente similar à carbamazepina. A dose recomendada de Tivicay PD deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração com esses indutores metabólicos. Combinações alternativas que não incluam esses indutores metabólicos devem ser usadas, quando possível, em pacientes resistentes a inibidores da integrase.
oxcarbazepina	dolutegravir↓	Esta interação não foi estudada. Embora seja um indutor de CYP3A4, uma diminuição clinicamente significativa do dolutegravir não é esperada, com base em dados de outros indutores. Não é necessário ajuste da dose.
Antiácidos que contêm cátions polivalentes (p. ex., Mg, Al)	dolutegravir↓ AUC ↓ 74% $C_{\text{máx}} \downarrow 72\%$ $C_{24} \downarrow 74\%$	A coadministração de antiácidos que contêm cátions polivalentes diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. Recomenda-se que Tivicay PD seja administrado duas horas antes ou seis horas depois de antiácidos que contêm cátions polivalentes.
Suplementos de cálcio	dolutegravir↓ AUC ↓ 39% $C_{\text{máx}} \downarrow 37\%$ $C_{24} \downarrow 39\%$	Recomenda-se que Tivicay PD seja administrado duas horas antes ou seis horas depois de suplementos que contêm cálcio. Quando acompanhado de alimentos, Tivicay PD pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.
Suplementos de ferro	dolutegravir↓ AUC ↓ 54% $C_{\text{máx}} \downarrow 57\%$ $C_{24} \downarrow 56\%$	Recomenda-se que Tivicay PD seja administrado duas horas antes ou seis horas depois de suplementos que contêm ferro. Quando acompanhado de alimentos, Tivicay PD pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.
metformina	metformina↑ Quando coadministrada com dolutegravir comprimidos revestidos 50 mg uma vez ao dia: metformina AUC ↑ 79% $C_{\text{máx}} \uparrow 66\%$ Quando coadministrada com dolutegravir comprimidos revestidos 50 mg duas vezes ao dia: metformina AUC ↑ 145 % $C_{\text{máx}} \uparrow 111\%$	A coadministração de Tivicay PD aumentou a concentração plasmática de metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose de metformina pode ser considerado ao iniciar ou interromper o uso de metformina em coadministração com dolutegravir.
rifampicina	dolutegravir↓ AUC ↓ 54% $C_{\text{máx}} \downarrow 43\%$ $C_{\text{r}} \downarrow 72\%$	A rifampicina diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de Tivicay PD deve ser administrada duas vezes ao dia quando há coadministração de rifampicina. Quando possível devem ser utilizadas combinações alternativas que não incluam rifampicina em pacientes resistentes a INI.
Contraceptivos orais (etinilestradiol [EE] e norelgestromina [NGMN])	Efeito do dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% $C_{\text{máx}} \downarrow 1\%$ $C_{\text{r}} \uparrow 2\%$ Efeito do dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% $C_{\text{máx}} \downarrow 11\%$ $C_{\text{r}} \downarrow 7\%$	O dolutegravir não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de etinilestradiol e norelgestromina. Não é necessário ajuste da dose dos contraceptivos orais quando coadministrados com Tivicay PD .

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

metadona	Efeito do dolutegravir: metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	O dolutegravir não causou alteração clinicamente importante da concentração plasmática de metadona. Não é necessário ajuste da dose de metadona quando coadministrada com Tivicay PD .
daclastavir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% daclastavir ↔	O daclastavir não altera a concentração plasmática do dolutegravir em proporções clinicamente relevantes. O dolutegravir não altera a concentração plasmática do daclastavir. Não é necessário ajuste de dose.

Abreviações: ↑ = aumento; ↓ = diminuição; ↔ = sem alteração importante; AUC = área sob a curva de concentração *versus* tempo; C_{max} = concentração máxima observada, C_t = concentração no fim do intervalo entre doses.; INI = Inibidor da Integrase

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

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

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

Após aberto, válido por 60 dias.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido branco, redondo, biconvexo, gravado com 'SV H7S' em um lado e '5' no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A terapia com **Tivicay PD** deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

Tivicay PD está disponível na forma de comprimidos para suspensão para pacientes com pelo menos 4 semanas de idade e peso mínimo de 3kg ou para pacientes nos quais os comprimidos revestidos não são adequados. O dolutegravir também está disponível em comprimidos revestidos para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos e peso mínimo de 20 kg. A biodisponibilidade de comprimidos para suspensão e comprimidos revestidos não é comparável e, portanto, os comprimidos não devem ser utilizados como substitutos diretos (ver Propriedades Farmacocinéticas, no item 3. Características Farmacológicas). Por exemplo, a dose adulta recomendada para comprimidos para suspensão é de 30 mg, enquanto a dose adulta recomendada para comprimidos revestidos é de 50 mg. Os pacientes que alternem entre comprimidos para suspensão e comprimidos revestidos devem seguir as recomendações posológicas específicas para a formulação.

Tivicay PD pode ser tomado acompanhado ou não de alimentos.

Os comprimidos para suspensão podem ser engolidos inteiros com água potável ou dispersos em água potável. Quando dispersados, a quantidade de água dependerá do número de comprimidos prescritos. O (s) comprimido (s) devem estar totalmente dispersos antes de engolir (conforme as Instruções de uso na bula do paciente). Não mastigue, parta ou esmague os comprimidos.

Método de administração

Adultos

Pacientes vivendo com HIV-1 sem resistência a inibidores da integrase

A dose recomendada de **Tivicay PD** comprimidos para suspensão é de 30 mg uma vez ao dia.

Pacientes vivendo com HIV-1 com resistência a inibidores da integrase (documentada ou com suspeita clínica)

A dose recomendada de **Tivicay PD** comprimidos para suspensão é de 30 mg duas vezes ao dia. A decisão de usar **Tivicay PD** para esse grupo de pacientes deve ser baseada no padrão de resistência a inibidores da integrase (ver Estudos clínicos, no item 2. Resultados de Eficácia).

Adolescentes, crianças e bebês com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando pelo menos 3 kg

Pacientes vivendo com HIV-1 sem resistência a inibidores da integrase

A dose recomendada de **Tivicay PD** comprimidos para suspensão é determinada de acordo com o peso e idade e é apresentada na tabela abaixo.

Tabela 8 Recomendação de Dose Pediátrica de Tivicay PD comprimidos para suspensão em adolescentes, crianças e bebês com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando pelo menos 3 kg

Peso Corporal (kg)	Dose
3 a menos de 6	5 mg uma vez ao dia (tomado como um comprimido para suspensão de 5mg)

Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

6 a menos de 10	
< 6 meses de idade	10 mg uma vez ao dia (tomado como dois comprimidos para suspensão de 5mg)
≥ 6 meses de idade	15 mg uma vez ao dia (tomado como três comprimidos para suspensão de 5mg)
10 a menos de 14	20 mg uma vez ao dia (tomado como quatro comprimidos para suspensão de 5mg)
14 a menos de 20	25 mg uma vez ao dia (tomado como cinco comprimidos para suspensão de 5mg)
20 ou mais	30 mg uma vez ao dia (tomado como seis comprimidos para suspensão de 5mg)

Caso o comprimido seja engolido inteiro, a criança não deve tomar mais do que um comprimido dispersível por vez a fim de reduzir o risco de asfixia.

Não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia para recomendação de uma dose de Tivicay PD comprimidos para suspensão a crianças com menos de 4 semanas de idade ou menos de 3 kg.

Pacientes vivendo com HIV-1 com resistência a inibidores da integrase

Não há dados suficientes para recomendação de uma dose de Tivicay PD comprimidos para suspensão a adolescentes, crianças e bebês com resistência a inibidores da integrase.

Idosos

Os dados disponíveis sobre o uso de Tivicay PD em pacientes a partir de 65 anos são limitados, embora não existam evidências de que os pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens (ver Populações Especiais de Pacientes, no item 3. Características Farmacológicas). Deve-se ter cuidado na administração de Tivicay PD a pacientes idosos, diante da maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças ou uso de outros medicamentos concomitantes.

Disfunção renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve, moderada ou acentuada (*clearance* de creatinina - $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, sem diálise). Os dados disponíveis sobre indivíduos submetidos à diálise são limitados, embora não sejam esperadas diferenças farmacocinéticas nessa população (ver Populações Especiais de Pacientes, no item 3. Características Farmacológicas). Recomenda-se cautela a pacientes previamente tratados com INI (com certas substituições de resistência associadas a INI ou com suspeita clínica de resistência a INSTI) e com insuficiência renal grave, pois a diminuição nas concentrações de dolutegravir pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência ao Tivicay PD ou outros agentes antirretrovirais coadministrados.

Disfunção hepática

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção hepática leve ou moderada (classe A ou B de *Child-Pugh*). Não há dados disponíveis em pacientes com disfunção hepática grave (classe C de *Child-Pugh*) (ver Populações Especiais de Pacientes, no item 3. Características Farmacológicas). Portanto, Tivicay PD não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

As reações adversas a medicamentos (RAM) identificadas em uma análise de dados reunidos de estudos clínicos de fases IIb e III são apresentadas adiante de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA e a frequência. As definições de frequência usadas são: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$), incluindo-se relatos isolados.

Reações muito comuns ($> 1/10$): cefaleia, náusea e diarreia.

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): insônia, tontura, sonhos anormais, ansiedade, vômito, flatulência, dor na porção alta do abdômen, dor e desconforto abdominal, erupção cutânea, prurido, fadiga e depressão.

Reações incomuns ($> 1/1000$ e $< 1/100$): Hipersensibilidade (ver o item 5. Advertências e Precauções), síndrome de reconstituição imune (ver o item 5. Advertências e Precauções), hepatite e ideias suicidas ou tentativas de suicídio (especialmente em pacientes com histórico de depressão ou alterações psiquiátricas pré-existent).

Observou-se semelhança do perfil de segurança entre a população de pacientes virgens de tratamento, a daqueles previamente tratados com antirretrovirais (e virgens de tratamento com inibidores da integrase) e a dos resistentes a inibidor da integrase.

Alterações bioquímicas laboratoriais

O nível sérico de creatinina aumentou na primeira semana de tratamento com dolutegravir e manteve-se estável durante 48 semanas. Nos pacientes virgens de tratamento, observou-se variação média de $9,96 \mu\text{mol/L}$ em relação ao nível inicial (variação: $-53 \mu\text{mol/L}$ a $54,8 \mu\text{mol/L}$) depois de 48 semanas de tratamento. Os aumentos de creatinina foram comparáveis aos observados na terapia de base com ITRNs e semelhantes em pacientes previamente tratados. Essas alterações não são consideradas clinicamente importantes, já que não refletem uma alteração da taxa de filtração glomerular (ver Efeitos sobre a Função Renal, no item 3. Características Farmacológicas).



Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Observaram-se pequenos aumentos do nível de bilirrubina total (sem icterícia clínica) nos braços do programa que usaram dolutegravir e raltegravir (mas não efavirenz). Essas alterações não são consideradas clinicamente importantes porque é provável que reflitam a competição entre o dolutegravir e a bilirrubina não conjugada por uma via comum de depuração (*clearance*) (UGT1A1) (ver Metabolismo, no item 3. Características Farmacológicas).

Também houve relato de elevação assintomática da creatinofosfoquinase (CPK), principalmente associada ao exercício físico, no tratamento com dolutegravir.

População pediátrica

Com base nos dados dos estudos P1093 (ING112578) e ODYSSEY (201296) em 172 em crianças e adolescentes (com, no mínimo, 4 semanas até menos de 18 anos de idade e pesando pelo menos 3 kg) que receberam as doses recomendadas de comprimidos revestidos ou comprimidos para suspensão uma vez ao dia, não houve outros tipos de reações adversas além das observadas na população adulta.

Coinfecção por hepatite B ou C

Em estudos de fase III, permitiu-se a inclusão de pacientes com coinfecção por hepatite B e/ou C desde que os marcadores bioquímicos iniciais da função hepática não ultrapassassem em cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN). De modo geral, o perfil de segurança em pacientes coinfectados por hepatite B e/ou C foi semelhante ao observado em pacientes sem coinfecção por hepatite B ou C, embora as taxas de anormalidades de AST e ALT fossem maiores no subgrupo coinfectado por hepatite B e/ou C em todos os grupos de tratamento. A elevação de marcadores bioquímicos da função hepática compatível com a síndrome de reconstituição imune foi observada em alguns indivíduos coinfectados por hepatite B e/ou C no início do tratamento com **Tivicay PD**, sobretudo naqueles cuja terapia da hepatite B foi interrompida (ver o item 5. Advertências e Precauções).

Dados pós-comercialização

Reações comuns (>1/100 e <1/10): ganho de peso.

Reações incomuns (>1/1000 e <1/100): artralgia, mialgia.

Reações raras (>1/10000 e <1/1000): falência hepática aguda, relatada em regimes de tratamento contendo dolutegravir. A contribuição de dolutegravir nesses casos não está clara.

Reações muito raras (<1/10.000): anemia sideroblástica reversível, relatada em regimes de tratamento contendo dolutegravir. A contribuição do dolutegravir nesses casos não está clara.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

A experiência atual com a superdosagem de **Tivicay PD** é limitada.

A experiência limitada com doses maiores isoladas (até 250 mg de dolutegravir comprimidos revestidos em indivíduos saudáveis) não mostrou sinais nem sintomas específicos, exceto aqueles citados como reações adversas.

Tratamento

Outros procedimentos devem ser instituídos de acordo com a indicação clínica ou segundo a recomendação do centro nacional de toxicologia, quando disponível.

Não há tratamento específico para a superdosagem de **Tivicay PD**. A terapia recomendada é de suporte com monitoramento apropriado, quando necessário. Em razão da alta ligação do dolutegravir às proteínas plasmáticas, é improvável que seja removido em quantidade considerável por diálise.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0351

Produzido por:

Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

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

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

ou

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

USO SOB PRESCRIÇÃO.



Tivicay PD comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

L2283_tivicay_pd_com_sus_GDS24_IPI08



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
22/10/2021	4177003/21-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/06/2020	2072813/20-1	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	19/07/2021	Todos	VP/VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
29/10/2021	4283256/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/10/2021	4177003/21-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/10/2021	VPS: – Resultados de Eficácia – Posologia e Modo de usar – Dizeres Legais VP: – Como devo usar esse medicamento? – Dizeres Legais	VP/VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
10/02/2022	0507975/22-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2021	4283256/21-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2021	VPS: – Características Farmacológicas – Advertências e Precauções VP: – O que devo saber antes de usar esse medicamento?	VP/VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
20/09/2022	4716476/22-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/09/2022	4716476/22-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/09/2022	VPS: – Advertências e Precauções -Reações Adversas – Dizeres Legais VP: – O que devo saber antes de usar esse medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar? -Dizeres legais	VP/VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
03/03/2023	0212699/23-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/03/2023	0212699/23-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/03/2023	VPS: – Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar VP: - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
06/09/2023	0950209/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2023	0950209/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2023	VPS: - Advertências e Precauções VP: - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS

29/09/2023	1039285/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2023	1039285/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2023	VPS: - Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções VP: - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
22/03/2024	0359634/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2024	0359634/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2024	VPS: - Advertências e Precauções VP: - O que devo saber antes de usar esse medicamento?	VP e VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
11/04/2025	0501303/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2025	0501303/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2025	VPS: - Reações Adversas VP: - Quais males que esse medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
20/10/2025	1394183/25-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2025	1394183/25-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2025	VPS: – Advertência e precauções – Cuidados de armazenamento do medicamento – Dizeres legais VP: – O que devo saber antes de usar este medicamento? – Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? – Dizeres legais	VP e VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS
02/03/2026	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2026	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2026	VPS: – Indicações – Resultados de eficácia – Características farmacológicas – Reações adversas VP: – Para que este medicamento é indicado?	VP e VPS	5 MG COM SUS OR CT FR PLAS PEAD OPC X 60 + COP + SER DOS