

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

EN

DOLUTEGRAVIR TABLETS 50 mg

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

FR

DOLUTÉGRAVIR 50 mg, COMPRIMÉS

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

ES

DOLUTEGRAVIR COMPRIMIDOS 50 mg

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

PT

COMPRIMIDOS DE 50 mg DE DOLUTEGRAVIR

Item Code/ Code de l'article/
Código del ítem/
Código do item:

P1533881

Effective Date/ Date effective/
Data efectiva/
Data efetiva:

April 2023

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	Summary of Product Characteristics (SmPC) in English	2
2	Package Leaflet (PL) in English	11
3	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French	14
4	NOTICE D'EMBALLAGE in French	24
5	FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) in Spanish	27
6	PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE in Spanish	38
7	RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) in Portuguese	41
8	FOLHETO INFORMATIVO: Informação para o doente in Portuguese	52



Rx Only

1. Name of the Finished Pharmaceutical Product

Dolutegravir Tablets 50 mg

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Dolutegravir Tablets are reddish brown colored, round, biconvex, film coated tablets debossed with ‘T over 50’ on one side and plain on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Dolutegravir Tablets is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age.

4.2 Posology and method of administration

Dolutegravir Tablets should be prescribed by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults

The dose in adults with HIV-1 infection not resistant to integrase inhibitors is dolutegravir 50 mg (one tablet) once daily.

The dose should be 50 mg twice daily if:

- dolutegravir is used with medicines such as efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin (see section 4.5)
- the patient’s HIV-1 infection is known or suspected to be resistant to integrase inhibitors

When HIV-1 genotype testing is available and for patients whose treatment options are limited (fewer than 2 active antiretrovirals) due to advanced multi-class resistance, a higher dose of dolutegravir may be considered. Such resistance may include Q148 + 2 or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

The decision to use dolutegravir for such patients should be informed by the integrase resistance pattern. In these patients dolutegravir should not be given with some medicines (e.g. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin); see section 4.5.

Adolescents weighing at least 40 kg

The dose in adolescents weighing at least 40 kg with HIV-1 infection not resistant to integrase inhibitors is dolutegravir 50 mg (one tablet) once daily. There is insufficient information on the use of dolutegravir in adolescents with HIV-1 infection resistant to integrase inhibitors.

Children

The dose of dolutegravir for children aged over 6 years is based on the child’s bodyweight (around 1 mg/kg). However, other formulations containing lower amounts of dolutegravir are required for children weighing less than 40 kg. There is insufficient information on the use of dolutegravir in children aged less than 6 years.

Elderly

There are limited data available on the use of dolutegravir in patients aged 65 years and over. There is no evidence that elderly patients require a different dose than younger adult patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is needed for patients with renal impairment. The use of dolutegravir has not been studied in patients on dialysis but the dose is not expected to be different for these patients.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh grade A or B). No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C); therefore dolutegravir should be used with caution in these patients.

Missed dose

If the patient misses a dose of dolutegravir, the patient should take it as soon as possible, provided the next dose is not due within 4 hours. If the next dose is due within 4 hours, the patient should not take the missed dose and take the next dose at the usual time.

Pregnancy Testing before Initiation of Dolutegravir

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential.

Method of administration

Oral use.

Dolutegravir can be taken with food or between meals. If the HIV-1 is resistant to integrase inhibitors, dolutegravir should preferably be taken with food to increase absorption (particularly in patients with Q148 mutations).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to dolutegravir or to any of the excipients listed in section 6.1. Co-administration with dofetilide.

4.4 Special warnings and precautions for use

Effective antiviral therapy can substantially reduce the risk of sexual transmission. However, the risk may not be eliminated entirely. Therefore, to prevent transmission, it is essential to take precautions according to national and other authoritative guidelines.

HIV-1 resistant to integrase inhibitors

The decision to use dolutegravir in the presence of HIV-1 resistance to integrase inhibitors should take into account that its activity is considerably reduced for viral strains with Q148 + \geq 2 secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Dolutegravir’s contribution to efficacy is uncertain when it is used to treat HIV-1 with this type of resistance to integrase inhibitors.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions reported with dolutegravir are characterised by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dolutegravir and other suspect agents should be discontinued immediately if hypersensitivity reactions develop (including severe rash or rash accompanied by raised liver enzymes, fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, eosinophilia, and angioedema). Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored. Delay in stopping treatment with dolutegravir or other suspect substances after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening allergic reaction.

Embryo-Fetal Toxicity

Preliminary data from an observational study showed that Dolutegravir was associated with increased risk of neural tube defects when administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of reported types of neural tube defects associated with Dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy. If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on Dolutegravir, if possible, switch to an alternative regimen.

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of Dolutegravir during the first trimester of pregnancy.

Advise adolescents and adults of childbearing potential to consistently use effective contraception.

Advise adolescents and adults of childbearing potential to consistently use effective contraception.

Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency when starting combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions occur within the first few weeks or months of starting CART. Examples of such conditions are cytomegalovirus retinitis, generalised or focal mycobacterial infections, and Pneumocystis jirovecii pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treated when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported in the setting of immune reconstitution, but the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after starting treatment.

Raised liver enzymes, consistent with immune reconstitution syndrome, occurred in some patients who also had hepatitis B or C infection at the start of dolutegravir therapy. Monitoring of liver function is recommended in patients with hepatitis B or C co-infection.

Particular care should be taken in initiating or maintaining effective hepatitis B therapy (referring to treatment guidelines) when starting dolutegravir-based therapy in hepatitis B co-infected patients.

Opportunistic infections

Patients should be advised that antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection.

Osteonecrosis

Osteonecrosis has been reported particularly in patients with advanced HIV disease or following long-term combination antiretroviral therapy. Their aetiology can be multifactorial (and include corticosteroid use, excessive alcohol consumption, severe immunosuppression, and being overweight). Patients should be advised to speak to their health care provider if they have joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Excipient

Each tablet also contains 3.976 mg of sodium which is less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other agents on dolutegravir

Factors that lower plasma concentration of dolutegravir should be avoided in the presence of HIV-1 resistant to integrase inhibitors. This includes concomitant use of medicines that reduce blood levels of Dolutegravir (e.g. magnesium- or aluminium-containing antacid, iron and calcium supplements, multivitamins and inducing agents, etravirine (without boosted protease inhibitors), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort and certain antiepileptic medicines) (see table, below).

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, and BCRP; therefore, medicines that induce those enzymes may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir (see table, below). Co-administration of dolutegravir and other medicinal products that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration (see table, below).

Effects of dolutegravir on other agents

Dolutegravir can increase metformin concentrations.

In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicines that are substrates of major enzymes or transporters such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (see section 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE-1). In patients, creatinine clearance decreased by 10–14% (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE-1 transport). Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicines whose excretion involves OCT2 or MATE-1 (e.g. dofetilide, metformin) (see table, below).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake transporters, organic anion transporters OAT1 and OAT3. However, based on the lack of effect *in vivo* on the pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medical products in which excretion is dependent upon OAT3.

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in the following table; the pharmacokinetic data reflect studies in adults.

Interaction table

Interactions between dolutegravir and co-administered medicinal products are listed in the following table (increase is indicated as ↑, decrease as ↓, no change as ↔, area under the concentration versus time curve as AUC, maximum observed concentration as C_{max}, concentration at end of dosing interval as C_τ).

Drug interactions

Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Antimicrobials		
HIV-1 Antiviral Agents		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine without boosted protease inhibitors	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine decreased plasma dolutegravir concentration, which may result in loss of virologic response and possible resistance to dolutegravir. Dolutegravir should not be used with etravirine without co-administration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir (see further below in table).
Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.

Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with efavirenz. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include efavirenz should be considered.
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with nevirapine. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include nevirapine should be considered.
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)</i>		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Protease Inhibitors (PIs)</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary. The dose of dolutegravir should not exceed 50 mg twice daily in combination with atazanavir because data are not available.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary. The dose of dolutegravir should not exceed 50 mg twice daily in combination with atazanavir because data are not available.
Tipranavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with tipranavir/ritonavir. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include Tipranavir/ritonavir should be considered.
Fosamprenavir/ ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary in the absence of integrase class resistance. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include fosamprenavir/ritonavir should be considered.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _{24hours} ↓ 38% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No dose adjustment is necessary.
<i>Antivirals against hepatitis C</i>		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (historical controls)	No dose adjustment is necessary.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Boceprevir ↔ (historical controls)	No dose adjustment is necessary.

Elbasvir/grazoprevir Glecaprevir/ pibrentasvir Ledipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprevir Ombitasvir/ paritaprevir/ dasabuvir Simeprevir Sofosbuvir Sofosbuvir/ velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary.
Antibiotics		
Rifampicin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 54%; C _{max} ↓ 43%; C _τ ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with rifampicin. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, co- administration of dolutegravir and rifampicin should be avoided.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5%; C _{max} ↑ 16%; C _τ ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Antifungals		
Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary. Based on data from other CYP3A4 inhibitors, a marked increase is not expected.
Antiepileptics		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%; C _{max} ↓ 33%; C _τ ↓ 73%	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with carbamazepine. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. Alternatives to carbamazepine should be used in patients with infection resistant to integrase inhibitors.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a reduction in exposure similar to carbamazepine is expected)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with these enzyme inducers. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. Alternatives to these medicines that are not enzyme inducers should be used in patients with infection resistant to integrase inhibitors.
Antiarrhythmics		
Dofetilide	Dofetilide ↑ (Not studied, potential increase via inhibition of OCT2 transporter)	Dolutegravir and dofetilide co-administration is contraindicated due to potential life-threatening toxicity caused by high dofetilide concentration
Azole anti-fungal agents		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary. Based on data from other CYP3A4 inhibitors, a marked increase is not expected
Antacids and supplements		
Magnesium/ aluminium-containing antacid	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacid should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C _{24hours} ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	Calcium supplements, iron supplements or multivitamins should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Iron supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C _{24hours} ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C _{24hours} ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
Antidiabetics		
Metformin	Co-administered with dolutegravir 50 mg once daily: Metformin ↑ AUC ↑ 79%; C _{max} ↑ 66% Co-administered with dolutegravir 50 mg twice daily: Metformin ↑ AUC ↑ 145%; C _{max} ↑ 111%	A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping co- administration of dolutegravir with metformin, to maintain glycaemic control. In patients with moderate renal impairment a dose adjustment of metformin should be considered when given with dolutegravir, because the risk of lactic acidosis is increased in patients with moderate renal impairment due to increased metformin concentration.
Contraceptives		

Ethinyl estradiol (EE) and Norelgestromin	Dolutegravir ↔ Ethinylestradiol ↔ AUC ↑ 3%; C _{max} ↓ 1% Norelgestromin ↔ AUC ↓ 2%; C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when given with dolutegravir.
Corticosteroids		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C _{max} ↑ 6%; C _τ ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Drug abuse		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	No dose adjustment is necessary of either agent.
Herbal products		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a reduction in exposure similar to carbamazepine is expected)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with St. John's wort. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. Alternatives to St. John's wort should be used in patients with infection resistant to integrase inhibitors.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on the use of dolutegravir in pregnant women are limited and its effect on human pregnancy is unknown. In animal studies, dolutegravir crossed the placenta; the studies do not indicate direct or indirect harmful effects.

Dolutegravir should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the fetus.

Risk Summary

Preliminary data from an observational study has identified a possible increased risk of neural tube defects when Dolutegravir is administered at the time of conception compared with non-Dolutegravir -containing antiretroviral regimens. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to Dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk. In addition, 2 of the 4 birth defects (encephalocele and iniencephaly), which have been observed with Dolutegravir use, although often termed neural tube defects, may occur post-neural tube closure, the time period of which may be later than 6 weeks of gestation, but within the first trimester. Due to the limited understanding of the types of reported neural tube defects associated with Dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy. No neural tube defects have been reported in infants born to mothers who have started Dolutegravir after the first trimester of pregnancy.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on Dolutegravir during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen. Advise pregnant adolescents and adults of the potential risk to the embryo exposed to Dolutegravir from the time of conception through the first trimester of pregnancy.

There are insufficient human data on the use of Dolutegravir during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown.

In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with Dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and approximately 27 times (rats) the exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of Dolutegravir .

Breast-feeding

It is not known if dolutegravir passes into human milk. Animal studies show that dolutegravir appears in milk. In rats receiving a single oral dose of 50 mg/kg 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood.

Current recommendations on HIV and breast-feeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

Preferred options may vary depending on the local circumstances.

Fertility

There are no data on dolutegravir's effects on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir on male or female fertility.

Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Perform pregnancy testing in adolescents and adults of childbearing potential before initiation of Dolutegravir.

Contraception

Adolescents and adults of childbearing potential should avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy because of the potential risk of neural tube defects.

Advise adolescents and adults of childbearing potential who are taking Dolutegravir to consistently use effective contraception.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dolutegravir can cause dizziness. The patient's clinical status and dolutegravir's side effects should be considered for evaluating the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Data from clinical trials were used to estimate the frequency of adverse events linked to dolutegravir treatment. The most severe adverse reactions are hypersensitivity reactions that include rash and severe liver effects. The most common adverse reactions of dolutegravir are nausea (13%), diarrhoea (18%) and headache (13%).

The adverse reactions considered related to dolutegravir are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (1/100 to 1/10), uncommon (1/1000 to 1/100), rare (1/10 000 to 1/1000), and very rare (< 1/10 000).

<i>Immune system disorders</i>	
Uncommon	hypersensitivity (see section 4.4) immune reactivation syndrome (see section 4.4 and also described below)
<i>Psychiatric disorders</i>	
Common	insomnia abnormal dreams depression
Uncommon	suicidal ideation or suicide attempt (particularly in patients with history of depression or psychiatric illness)

<i>Nervous system disorders</i>	
Very common	headache
Common	dizziness
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Very common	nausea diarrhoea
Common	flatulence upper abdominal pain abdominal pain abdominal discomfort
<i>Hepatobiliary disorders</i>	
Uncommon	hepatitis
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Common	rash pruritus
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	
Uncommon	arthralgia myalgia
<i>General disorders</i>	
Common	Fatigue
<i>Investigations</i>	
Common	raised alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) raised creatine kinase

Description of selected adverse reactions

Changes in serum creatinine

Serum creatinine can increase in the first week of treatment with dolutegravir and then remain stable. A mean change from baseline of 9.96 µmol/litre was observed after 48 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable by various background regimens. These changes are not considered to be clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Co-infection with Hepatitis B or C

In clinical studies, the safety profile in patients also infected with hepatitis B or C or both was similar to that in patients without hepatitis, provided that the baseline liver function tests did not exceed 5 times the upper limit of normal. However, the rates of AST and ALT abnormalities were higher in patients with hepatitis B or C co-infection. Liver enzymes elevations consistent with immune reactivation syndrome occurred in some subjects with hepatitis B or C co-infection at the start of dolutegravir therapy, particularly in those whose hepatitis B therapy was withdrawn.

Immune reactivation syndrome

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

Children

Based on limited available data in children and adolescents (aged 6 to 18 years and weighing at least 15 kg), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care providers are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Experience of dolutegravir overdosage is limited. Single doses of up to 250 mg in healthy subjects revealed no specific symptoms or signs, apart from those listed as adverse reactions.

There is no specific treatment for dolutegravir overdose. In an overdose, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary with advice from a national poisons centre, where available. Dialysis is unlikely to remove dolutegravir to any significant extent because it is highly bound to plasma proteins.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group

Antivirals for systemic use, other antivirals, ATC code: J05AX12

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture

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

Antiviral activity in combination with other antiviral agents

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

Effect of human serum

In 100% human serum, the mean protein fold shift was 75-fold, resulting in protein adjusted IC₉₀ of 0.064 µg/mL.

Resistance

Resistance *in vitro*

Using strain NL432, mutations E92Q (FC 3) and G193E (also FC 3) were selected. The E92Q mutation has been selected in patients with existing raltegravir resistance who were then treated with dolutegravir (listed as a secondary mutation for dolutegravir).

Using clinical isolates of subtype B, C and A/G the integrase substitution R263K and G118R (in C and A/G) R263K was reported from two ART-experienced, integrase-inhibitor-naïve patients with subtypes B and C in the clinical program, but without effects on dolutegravir susceptibility *in vitro*. G118R lowers the susceptibility to dolutegravir in site directed mutants (FC 10), but was not detected in patients receiving dolutegravir in the Phase III program.

Primary mutations for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q and T66I) do not affect the *in vitro* susceptibility of dolutegravir as single mutations. When mutations listed as secondary integrase-inhibitor-associated mutations (for raltegravir/elvitegravir) are added to these primary mutations in experiments with site-directed mutants, dolutegravir susceptibility is still unchanged (FC < 2 vs wild type virus), except in the case of Q148-mutations, where a FC is 5–10 or higher with combinations of certain secondary mutations. The effect by the Q148-mutations (H/R/K) was also verified in passage experiments with site-directed mutants. In serial passage with strain NL432, starting with site-directed mutants harbouring N155H or E92Q, further selection of resistance did not occur (FC unchanged around 1). In contrast, starting with mutants harbouring mutation Q148H (FC 1), a variety of secondary mutations were seen with a consequent increase of FC to values > 10.

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

In an analysis for susceptibility to dolutegravir in raltegravir resistant isolates from raltegravir-experienced patients, dolutegravir has a less than or equal to 10 FC against 94% of the 705 clinical isolates.

Resistance *in vivo*

In previously untreated patients receiving dolutegravir + 2 NRTIs in clinical studies, resistance did not develop to the integrase inhibitor class or to the NRTI class (n=1118 follow-up of 48–96 weeks).

In patients whose previous antiretroviral treatment had failed who had not received an integrase inhibitor, integrase inhibitor substitutions occurred in 4/354 patients (follow-up 48 weeks) treated with dolutegravir given with an investigator-selected background regimen. Of these four patients, two had a unique R263K integrase substitution, with a maximum FC of 1.93, one had a polymorphic V151V/I integrase substitution, with maximum FC of 0.92, and one had existing integrase mutations and is assumed to have been integrase-inhibitor-experienced or infected with integrase-inhibitor-resistant virus. The R263K mutation was also selected *in vitro* (see above).

In the presence of integrase-inhibitor class-resistance the following mutations were selected in 32 patients with protocol-defined virological failure (PDVF) through Week 24 and with paired genotypes (all treated with dolutegravir 50 mg twice daily + optimised background agents): 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), and N155H (n=1) and E157E/Q (n=1). Treatment-emergent integrase-inhibitor-resistance typically appeared in patients with a history of the Q148-mutation (baseline or historic). Five further subjects experienced PDVF between weeks 24 and 48, and 2 of these 5 had treatment-emergent mutations. Treatment-emergent mutations or mixtures of mutations observed were L74I (n=1), N155H (n=2).

Treatment-emergent mutations in 30 subjects with primary genotypic resistance to integrase inhibitors at screening who were treated with dolutegravir (plus optimised background therapy) were consistent with these findings.

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen on the QTc interval, with doses exceeding the clinical dose by approximately three-fold.

Clinical efficacy and safety

Previously untreated patients

The efficacy of dolutegravir is based on the analyses of 96-week data from two randomised, international, double-blind, active-controlled trials. This is supported by 96-week data from an open-label, randomised and active-controlled study and additional data from the open-label phase of one study to 144 weeks. Throughout the duration of treatment in these studies no cases of treatment-emergent primary resistance to the integrase inhibitors or to nucleoside reverse transcriptase occurred in patients treated with dolutegravir.

In therapy-naïve adult patients with HIV infection who received dolutegravir 50 mg once daily with either abacavir/lamivudine or tenofovir disoproxil/emtricitabine viral load (HIV-1 RNA) was reduced to fewer than 50 copies/ml in 80% of patients after 96 weeks of treatment and was 71% in one study after 144 weeks. Viral suppression was similar or greater than in the comparator groups.

Patients treated previously with regimens that excluded integrase inhibitor

One study involved 719 adult patients with HIV-1 who had previously received antiretroviral therapy. Patients received either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator-selected background regimen consisting of up to 2 antiretrovirals. After 48 weeks, viral load was reduced to fewer than 50 copies/ml in 71% patients receiving a combination containing dolutegravir compared to 64% of patients receiving a combination containing raltegravir.

Patients in whom treatment that included an integrase inhibitor had failed (with HIV-1 resistant to integrase inhibitors)

One study involved 183 adult patients with HIV-1 whose antiretroviral treatment had failed and whose infection had developed resistance against raltegravir or elvitegravir or both. After 48 weeks of treatment with dolutegravir 50 mg twice daily and optimised background therapy, the viral load was fewer than 50 copies/ml in 63% of patients. Efficacy was lower in patients with Q148 mutation, particularly when accompanied by two or more secondary mutations.

Another study involved 30 adult patients who had HIV-1 infection with primary genotypic resistance to integrase inhibitors. Patients received either dolutegravir 50 mg twice daily or placebo with the current failing regimen for 7 days. The primary endpoint at day 8 showed that dolutegravir 50 mg twice daily was superior to placebo, with an adjusted mean treatment difference for the change from baseline in plasma HIV-1 RNA of -1.2 log₁₀ copies/mL. After subsequent treatment of all patients with dolutegravir 50 mg twice daily and optimised background therapy, 40% of patients had fewer than 50 copies/mL at week 48.

Paediatric population

A study in children and adolescents aged up to 18 years investigated the pharmacokinetics, tolerability and efficacy of dolutegravir given in a dose of around 1 mg/kg daily in combination with other antiretrovirals. Patients were divided into two cohorts, each including 23 patients (the first cohort included adolescents aged from 12 to 18 years and the second cohort included patients aged from 6 years to 12 years). The viral load after 24 weeks was fewer than 50 copies/ml in 70% of patients in the first cohort and 61% in the second cohort.

5.2 Pharmacokinetic properties

Dolutegravir pharmacokinetics are similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of dolutegravir is low to moderate. Following single dose administration of Dolutegravir Tablets 50 mg in healthy volunteers, the mean (\pm SD) dolutegravir C_{max} was 2467 ng/ml (\pm 665) and the mean (SD) AUC_{0-inf} was 53704 ng.hour/ml (\pm 18795) and AUC_{0-t} was 50692 ng.hour/ml (\pm 16877). The mean (\pm SD) dolutegravir t_{max} was 2.45 (\pm 1.29) hours.

The linearity of dolutegravir pharmacokinetics is dependent on dose and formulation. Following oral administration of tablets, in general, dolutegravir exhibited non-linear pharmacokinetics with less than dose-proportional increases in plasma exposure from 2 to 100 mg; however, increase in dolutegravir exposure appears dose-dependent from 25 to 50 mg for the tablet formulation. With 50 mg twice daily, the exposure over 24 hours was approximately doubled compared to 50 mg once daily.

Absorption

Dolutegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 2 to 3 hours post dose for tablet formulation.

Food increased the extent and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Bioavailability of dolutegravir depends on meal content: low, moderate, and high fat meals increased dolutegravir AUC_(0-∞) by 33%, 41%, and 66%, increased C_{max} by 46%, 52%, and 67%, prolonged T_{max} to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively. These increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, it is recommended

that patients infected with HIV resistant to integrase inhibitors take dolutegravir with food.

The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Distribution

Dolutegravir is highly bound (> 99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. The apparent volume of distribution is 17 to 20 litres in HIV-infected patients, based on a population pharmacokinetic analysis. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (< 35 g/litre) as seen in subjects with moderate hepatic impairment.

Dolutegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve patients on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir concentration in CSF averaged 18 ng/ml (comparable to unbound plasma concentration, and above the IC_{50}).

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

Biotransformation

Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Of the total oral dose, 53% is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Excretion in the urine accounts for 33% of the total oral dose as either glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6%), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0%).

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC_{50} > 50 μ M) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7, or the transporters P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Therefore, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicines that are substrates of major enzymes or transporters.

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

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of about 14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1 litre/hour in HIV-infected patients based on a population pharmacokinetic analysis.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

A dose-ranging trial involving dolutegravir monotherapy found rapid and dose-dependent antiviral activity, with mean decline in HIV-1 RNA of 2.5 log₁₀ at day 11 for 50-mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

PK/PD modelling using pooled data from clinical studies in integrase-inhibitor-resistant patients suggest that increasing the dose from 50 mg twice daily to 100 mg twice daily may increase the effectiveness of dolutegravir in patients with integrase-inhibitor-resistance and limited treatment options due to advanced multi-class resistance. The proportion of responders (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) at week 24 was predicted to increase around 4–18% in the subjects with Q148 and two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Although these simulated results have not been confirmed in clinical trials, this high dose may be considered in the presence of the Q148 and two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I in patients with overall limited treatment options due to advanced multi-class resistance. There are no clinical data on the safety or efficacy of the 100 mg twice daily dose. Co-treatment with atazanavir increases the exposure of dolutegravir markedly, and should not be used in combination with this high dose, since safety with the resulting dolutegravir exposure has not been established.

Special populations

Children

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 up to 18 years of age) found that a dose of dolutegravir 50 mg once daily resulted in Dolutegravir exposure comparable to that in adults who received a dose of 50 mg once daily. The pharmacokinetics in 11 children aged 6 to 12 years found that 25 mg once daily in patients weighing at least 20 kg and 35 mg once daily in patients weighing at least 30 kg resulted in dolutegravir exposure comparable to adults. In addition, population PK modelling and simulation analyses showed dosing on a weight-band basis (20, 25, 35, and 50 mg) in children of at least 6 years of age weighing at least 15 kg provides comparable exposure to those in adults (50 mg), with the lowest weight band of 15–20 kg corresponding to 20 mg daily.

Elderly

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

Pharmacokinetic data for dolutegravir in subjects aged over 65 years are limited.

Renal impairment

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. Pharmacokinetics of dolutegravir were studied in adults with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/minute) and matched healthy controls. The exposure to dolutegravir was decreased by approximately 40% in subjects with severe renal impairment. The mechanism for the decrease is unknown. No dosage adjustment is considered necessary for patients with renal impairment. Dolutegravir has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment

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

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

Common polymorphisms in drug metabolising enzymes have not been found to alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics, subjects with UGT1A1 genotypes had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1.

Gender

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir.

Co-infection with Hepatitis B or C

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

5.3 Preclinical safety data

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Dolutegravir was not carcinogenic in long-term studies in the mouse and rat.

Dolutegravir did not affect male or female fertility in rats at doses up to 24 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC. Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 27 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC from days 6 to 17 of gestation did not cause maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, reduced urine or faeces, suppressed bodyweight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

In a juvenile toxicity study in rats, dolutegravir administration resulted in two pre-weaning deaths at 75 mg/kg daily. Over the pre-weaning period, mean bodyweight gain was decreased and the decrease persisted throughout the entire study for females during the post-weaning period. The systemic exposure at this dose (based on AUC) to dolutegravir was about 17 to 20-fold higher than in humans at the recommended paediatric exposure. No new target organs were identified in juveniles compared to adults. In the rat prenatal and postnatal development study, decreased bodyweight of the developing offspring was observed during lactation at a maternally toxic dose (about 27 times human exposure at the maximum recommended dose).

The primary effect of dolutegravir of prolonged daily treatment (up to 26 weeks in rats and up to 38 weeks in monkeys) with high doses of dolutegravir was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures approximately 21 and 0.82 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC, respectively. Because gastrointestinal intolerance is considered to be due to local effects of the active substance, comparison based on bodyweight or on body surface area is appropriate for this toxicity. Gastrointestinal intolerance in monkeys occurred at 15 times the human mg/kg equivalent dose (based on a 50-kg human), and 5 times the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg twice daily.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate.

Film-coating:

Poly Vinyl Alcohol, Macrogol 3350, Titanium dioxide, Talc, Iron oxide red.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

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

6.5 Nature and contents of container

HDPE container containing 30 & 90 tablets.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

MANUFACTURED BY:

Aurobindo Pharma Limited

Unit-VII, SEZ, TSIC, Plot. No. S1,

S.No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P and 458/P,

Green Industrial Park, Polepally Village,

Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,

Telangana State, INDIA

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: March 2018

NDC 65862-961-30

NDC 65862-961-90

Botswana Reg. No.: BOT1803253 S2

Tanzania Reg. No.: TZ17H0103

NAFDAC Reg. No.: B4-980

Zambia Reg.No.:127/088

Rwanda Reg.No.: 0305/Rwanda FDA/2019

Moçambique Reg No.: J5743

POM

NS2

PACKAGE LEAFLET (PL) in English
“DOLUTEGRAVIR TABLETS 50 mg”

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

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

In this leaflet

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

Dolutegravir Tablets

Dolutegravir Tablets contains the active ingredient dolutegravir. Dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*.

Dolutegravir 50mg Tablets is used to treat HIV (human immunodeficiency virus) infection in adults and young people who weigh at least 40 kg.

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

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

Dolutegravir Tablets is always used in combination with other anti-retroviral medicines (*combination therapy*). To control your HIV infection, and to stop your illness from getting worse, you must keep taking all your medicines, unless your doctor tells you to stop taking any.

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of Dolutegravir during the first trimester of pregnancy.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on Dolutegravir, if possible, switch to an alternative regimen.

The Marketing Authorisation Holder for **Dolutegravir Tablets** is:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Dolutegravir Tablets are manufactured by:

M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit VII, SEZ, TSIIC, Plot. No. S1,
S.No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P,
Green Industrial Park, Polepally Village,
Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Telangana State, India.

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

Dolutegravir Tablets contains the active ingredient dolutegravir. Dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*.

Dolutegravir 50mg Tablets is used to treat HIV (human immunodeficiency virus) infection in adults and young people who weigh at least 40 kg.

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

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

Dolutegravir Tablets is always used in combination with other anti-retroviral medicines (*combination therapy*). To control your HIV infection, and to stop your illness from getting worse, you must keep taking all your medicines, unless your doctor tells you to stop taking any.

2. Before you take Dolutegravir Tablets

Do not take Dolutegravir Tablets:

- If you are allergic to dolutegravir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
 - If you are taking another medicine called dofetilide (to treat heart conditions).
- If you think any of these apply to you, tell your doctor.
- If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on Dolutegravir during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen.

Preliminary data from an observational study showed that Dolutegravir was associated with increased risk of neural tube defects when administered at the time of conception and in early pregnancy.

Warnings and precautions

Look out for important symptoms

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

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

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

Preliminary data from an observational study has identified a possible increased risk of neural tube defects when Dolutegravir is administered at the time of conception compared with non-Dolutegravir -containing antiretroviral regimens.

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of Dolutegravir during the first trimester of pregnancy.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on Dolutegravir, if possible, switch to an alternative regimen.

- **Read the information 'Other possible side effects' in Section 4 of this leaflet.**

Protect other people

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

Children

Do not give this medicine to children under 12 years of age, weighing less than 40 kg.

Other medicines that contain a smaller amount of dolutegravir are needed for patients who weigh less than 40 kg. There is not yet enough information to recommend the use of dolutegravir in children under 6 years or weighing less than 15 kg.

Other medicines and Dolutegravir Tablets

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or are planning to take any other medicines. This includes herbal medicines and other medicines bought without a prescription.

Do not take Dolutegravir Tablets with the following medicine:

- dofetilide, used to treat **heart conditions**

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

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

- Metformin, to treat **diabetes**
 - Medicines called **antacids**, to treat **indigestion** and **heartburn**. **Do not take an antacid** during the 6 hours before you take Dolutegravir Tablets, or for at least 2 hours after you take it. (*See also Section 3*).
 - Calcium supplements, iron supplements and multivitamins. **Do not take a calcium supplement, iron supplement or multivitamin** during the 6 hours before you take Dolutegravir Tablets, or for at least 2 hours after you take it (*see also Section 3*).
 - Etravirine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapine or tipranavir/ritonavir, to treat
- HIV infection**
- Rifampicin, to treat tuberculosis (TB) and other **bacterial infections**
 - Phenytoin and phenobarbital, to treat **epilepsy**

•Oxcarbamazepine and carbamazepine, to treat **epilepsy** or **bipolar disorder**

•**St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), a herbal remedy to treat **depression**

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

→ **Tell your doctor or pharmacist** if there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on Dolutegravir during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen.

Pregnancy

If you are pregnant, if you become pregnant, or if you are planning to have a baby:

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

Be sure to tell your health care provider immediately if you are pregnant or may be pregnant.

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of Dolutegravir during the first trimester of pregnancy.

Breast-feeding

Women who are HIV-positive must not breast feed because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

It is not known whether the ingredients of Dolutegravir Tablets can pass into your breast milk.

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

→ **Talk to your doctor immediately.**

Driving and using machines

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

→ Don't drive or operate machinery unless you are sure you're not affected.

Dolutegravir 50mg Tablets contains sodium

Dolutegravir 50mg Tablets contains 3.976 mg of sodium which is less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Dolutegravir Tablets

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Do not stop taking it without checking with your health care provider. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

•The usual dose is one 50 mg tablet **once a day**; if you are taking certain

other medicines (see section 2, earlier in this leaflet), the dose is one 50 mg tablet **twice a day**; or

•**For the treatment of HIV that is resistant** to other medicines similar to Dolutegravir

Tablets, the usual dose of Dolutegravir Tablets is one 50 mg tablet, **twice a day**.

Your doctor will decide on the correct dose of Dolutegravir Tablets for you.

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

When Dolutegravir Tablets is taken twice a day, your doctor may advise you to take with food.

Use in children and adolescents

Children and adolescents aged between 12 and 17 years and weighing at least 40 kg can take the adult dose of one tablet (50 mg), once a day. Dolutegravir Tablets should not be used in children and adolescents with **HIV infection that is resistant** to other medicines similar to Dolutegravir Tablets.

Antacid medicines

Antacids, to treat indigestion and heartburn, can stop Dolutegravir Tablets being absorbed into your body and make it less effective.

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

→ Talk to your doctor for further advice on taking acid-lowering medicines with Dolutegravir Tablets.

Calcium supplements, iron supplements or multivitamins

Calcium supplements, iron supplements or multivitamins can stop Dolutegravir Tablets being absorbed into your body and make it less effective.

Do not take a calcium supplement, iron supplement or multivitamin during the 6 hours before you take Dolutegravir Tablets, or for at least 2 hours after you take it.

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

Dolutegravir 50mg Tablets is not suitable for children weighing less than 40 kg

and other medicines containing dolutegravir may be more suitable.

If you take more Dolutegravir Tablets than you should

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

If you forget to take Dolutegravir Tablets

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

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

Don't stop taking Dolutegravir Tablets without advice from your doctor

Take Dolutegravir Tablets for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

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

When you're being treated for HIV, it can be hard to tell whether a symptom is a side effect of Dolutegravir Tablets or other medicines you are taking, or an effect of the HIV disease itself. **So it is very important to talk to your doctor about any changes in your health.**

Allergic reactions

These are uncommon in people taking Dolutegravir Tablets. Signs include:

- Skin rash
- A high temperature (*fever*)
- Lack of energy (*fatigue*)
- Swelling, sometimes of the face or mouth (*angioedema*), causing difficulty in breathing
- Muscle or joint aches.

→ **See a doctor straight away.** Your doctor may decide to carry out tests on your liver,

kidneys or blood, and may tell you to stop taking Dolutegravir Tablets.

Very common side effects

These may affect **more than 1 in 10 people**:

- Headache
- Diarrhoea
- Feeling sick (*nausea*).

Common side effects

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

- Rash
- itching (*pruritus*)
- being sick (*vomiting*)
- Stomach pain (*abdominal pain*)
- Stomach (*abdominal*) discomfort
- Insomnia
- Dizziness
- Abnormal dreams
- Depression (feelings of deep sadness and unworthiness)
- Lack of energy (*fatigue*)
- wind (*flatulence*)
- Increase in the level of liver enzymes
- Increase in the level of enzymes produced in the muscles (*creatine phosphokinase*).

Uncommon side effects

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

- Inflammation of the liver (*hepatitis*)
- Suicidal thoughts and behaviours (particularly in patients who have had depression or mental health problems before)
- joint and muscle pain

If you get any side effects

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

Other possible side effects

People taking combination therapy for HIV may get other side effects.

Symptoms of infection and inflammation

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

- Headache
- Stomach ache
- Difficulty breathing

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

- Palpitations (rapid or irregular heartbeat) or tremor
- Hyperactivity (excessive restlessness and movement)
- Weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of

the body.

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

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

your doctor's advice.

Joint pain, stiffness and bone problems

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

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

Signs of osteonecrosis include:

- Stiffness in the joints
- Aches and pains in the joints (especially in the hip, knee or shoulder)
- Difficulty moving.

Pregnancy:

Preliminary data from an observational study has identified a possible increased risk of neural tube defects when Dolutegravir is administered at the time of conception compared with non-Dolutegravir -containing antiretroviral regimens.

If you notice any of these symptoms:

→ **Tell your doctor.**

5. How to store Dolutegravir Tablets

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

Do not use this medicine after the expiry date which is stated after EXP on the carton and bottle.

This medicine does not require any special storage conditions.

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

6. Further information

What Dolutegravir Tablets contains

- The active substance is dolutegravir.

Each tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir.

- The other ingredients in the tablet are Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate.

- The other ingredients in the tablet film coating are Poly Vinyl Alcohol, Macrogol

3350, Titanium dioxide, Talc, Iron oxide red.

What Dolutegravir Tablets looks like and contents of the pack

Dolutegravir Tablets are reddish brown colored, round, biconvex, film coated tablets debossed with 'T over 50' on one side and plain on the other side.

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

Reporting of side effects

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

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

Uniquement sur ordonnance

1. Dénomination du produit pharmaceutique fini

Dolutégravir 50 mg, comprimés

2. Composition quantitative et qualitative

Chaque comprimé pelliculé contient une dose de dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir.

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1

3. Forme pharmaceutique

Les comprimés de dolutégravir sont des comprimés pelliculés, ronds, biconvexes, de couleur brun rouge, avec la mention « T over 50 » sur une face et sans mention sur l'autre.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Dolutégravir, comprimés est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes et des adolescents de plus de 12 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dolutégravir, comprimés doit être prescrit par un médecin spécialisé dans le traitement de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes

La posologie chez l'adulte infecté par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase est de 50 mg de dolutégravir (un comprimé) une fois par jour.

La posologie sera de 50 mg deux fois par jour :

- en cas de prise concomitante avec certains médicaments comme l'éfavirenz, la névirapine, le tipranavir/ritonavir ou la rifampicine (voir rubrique 4.5).
- si l'on sait ou l'on suspecte que le patient est infecté par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

Lorsqu'il est possible de tester le génotype du VIH-1 et chez les patients ayant un nombre limité d'options thérapeutiques (moins de 2 antirétroviraux actifs) en raison de résistances aux différentes classes, une augmentation de posologie peut être envisagée. Cette résistance peut comprendre une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase. L'administration concomitante de dolutégravir et de certains médicaments (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine) doit être évitée dans cette population ; voir rubrique 4.5.

Adolescents pesant au moins 40 kg

La posologie chez l'adolescent pesant au moins 40 kg infecté par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase est de 50 mg de dolutégravir (un comprimé) une fois par jour. Les données disponibles concernant l'utilisation de dolutégravir chez les adolescents infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase sont insuffisantes.

Enfants

La posologie du dolutégravir chez l'enfant de plus de 6 ans dépend du poids corporel de l'enfant (environ 1 mg/kg). Cependant, d'autres formulations contenant une quantité plus faible de dolutégravir sont nécessaires chez l'enfant de moins de 40 kg. Les données disponibles concernant l'utilisation de dolutégravir chez les enfants de moins de 6 ans sont insuffisantes.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; le dolutégravir doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients.

Omission de doses

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

Test de grossesse avant de débiter Dolutégravir

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer.

Mode d'administration

Usage par voie orale.

Le dolutégravir peut être administré avec des aliments ou entre les repas. En présence d'une résistance du VIH-1 à la classe des inhibiteurs d'intégrase, le dolutégravir doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au dolutégravir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Co-administration avec dofétilide.

4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi

Un traitement antirétroviral efficace peut réduire sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle. Cependant, le risque de transmission ne peut être entièrement exclu. Ainsi, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales et d'autres autorités de la santé afin de prévenir toute transmission.

VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

La décision d'utiliser le dolutégravir en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase doit prendre en compte le fait que l'activité du dolutégravir est considérablement compromise pour les souches virales présentant une mutation Q148 avec + ≥ 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. L'efficacité attendue avec le dolutégravir en présence du VIH-1 avec une telle résistance aux inhibiteurs d'intégrase est incertaine.

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité signalées chez les patients traités par dolutégravir sont caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organes, dont une atteinte hépatique sévère. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie et angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du dolutégravir ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont montré que Dolutegravir était associé à un risque élevé d'anomalies du tube neural lorsqu'il est administré au moment de la conception et au début d'une grossesse. Puisque la connaissance des types d'anomalies du tube neural signalés associés à l'utilisation de Dolutegravir est limitée et puisque la date de conception ne peut pas être déterminée avec précision, il faut éviter l'utilisation de Dolutegravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutegravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutegravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutegravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer d'utiliser constamment un moyen de contraception efficace.

Syndrome de restauration immunitaire

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

Des élévations des enzymes hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que le dolutégravir ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible.

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur étiologie peut être multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool excessive, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé). Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Excipient

Chaque comprimé contient également 3,976 mg de sodium, ce qui correspond à moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, ce qui signifie qu'ils sont pratiquement « sans sodium ».

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

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Tous les facteurs qui diminuent la concentration plasmatique du dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance du VIH-1 à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Ceci inclut l'administration concomitante de médicaments qui diminuent le taux de dolutégravir dans le sang (tels que les agents antiacides à base de magnésium et d'aluminium, les suppléments en fer et en calcium, les compléments multivitaminés et les agents inducteurs, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'association tipranavir/ritonavir, la rifampicine, le millepertuis et certains médicaments antiépileptiques) (voir le tableau ci-dessous).

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir le tableau ci-dessous). L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir le tableau ci-dessous).

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le dolutégravir peut augmenter les concentrations de la metformine.

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

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1 (MATE-1). Une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. Le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex., dofétilide, metformine) (voir tableau ci-dessous).

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

Le tableau suivant présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux. Les données pharmacocinétiques correspondent à celles d'études menées chez des adultes.

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau suivant (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; ASC signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} signifie la concentration maximum observée ; C_τ signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Effets sous forme de moyenne géométrique	Recommandations concernant la coadministration
Anti-infectieux		
Médicaments antiviraux contre le VIH-1		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	L'étravirine diminue la concentration plasmatique du dolutégravir, ce qui peut conduire à une perte de la réponse virologique, voire à la résistance au dolutégravir. Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans coadministration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir. (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 %, C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 %, LPV ↔, RTV ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓, ASC ↓ 25 %, C _{max} ↓ 12 %, C _τ ↓ 36 %, DRV ↔, RTV ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Éfavirenz ↔ (valeurs historiques) (induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être envisagées
Névirapine	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être envisagées.
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 %, C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 %, Rilpivirine ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)</i>		
Ténofovir disoproxil	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 %, C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 %, Ténofovir ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 %, C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (valeurs historiques) (inhibition des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie du dolutégravir ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir, du fait de l'absence de données.
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑, ASC ↑ 62 %, C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 %, Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie du dolutégravir ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir, du fait de l'absence de données.
Tipranavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec le tipranavir/ritonavir. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le tipranavir/ritonavir doivent être envisagées.
Fosamprenavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprenavir/ritonavir doivent être envisagées.

Darunavir/ritonavir	Dolutégravir ↓, ASC ↓ 22 %, C _{max} ↓ 11 %, C _{24heures} ↓ 38 % (induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔, ASC ↓ 4 %, C _{max} ↔ 0 %, C ₂₄ ↓ 6 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Médicaments antiviraux contre l'hépatite C		
Bocéprevir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7 %, C _{max} ↑ 5 % C _{max} ↑ 8 %, Boceprevir ↔ (valeurs historiques)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 %, C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 %, Boceprevir ↔ (valeurs historiques)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Elbasvir/grazoprévir Glecaprévir/pibrentasvir Lédipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprévir Ombitasvir/paritaprévir/dasabuvir Simeprévir Sofosbuvir Sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Antibiotiques		
Rifampicine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 54 %; C _{max} ↓ 43 %; C _τ ↓ 72 % (induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'administration concomitante du dolutégravir et de la rifampicine doit être évitée.
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5 %; C _{max} ↑ 16 %; C _τ ↓ 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Antifongiques		
Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
Antiépileptiques		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 %; C _{max} ↓ 33 %; C _τ ↓ 73 %	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux inhibiteurs de l'intégrase.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec ces inducteurs enzymatiques. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Des alternatives à ces médicaments, autres que des inducteurs enzymatiques, doivent être utilisées chez les patients résistants aux inhibiteurs de l'intégrase.
Anti-arythmiques		
Dofétilide	Dofétilide ↑ (non étudié, augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide.
Médicaments antifongiques azoles		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.

Antiacides et compléments alimentaires		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓, ASC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 %, C _{24heures} ↓ 39 %, (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓, ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 %, C _{24heures} ↓ 56 %, (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓, ASC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 %, C _{24heures} ↓ 32 %, (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Antidiabétiques		
Metformine	En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ↑ ASC ↑ 79 %; C _{max} ↑ 66 % En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ↑ ASC ↑ 145 %; C _{max} ↑ 111 %	Un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine.
Contraceptifs		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine	Dolutégravir ↔ Éthinylestradiol ↔ ASC ↑ 3 %; C _{max} ↓ 1 % Norelgestromine ↔ ASC ↓ 2 %; C _{max} ↓ 11 %	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante, l'hormone folliculo-stimulante et la progestérone. Aucun ajustement posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec le dolutégravir.
Corticostéroïdes		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 %; C _{max} ↑ 6 %; C _τ ↑ 17 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Substitutifs aux stupéfiants		
Méthadone	Dolutégravir ↔, Méthadone ↔ ASC ↓ 2 %, C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Produits à base de plantes		
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UG-T1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec du millepertuis. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Des alternatives au millepertuis doivent être utilisées chez les patients résistants aux inhibiteurs de l'intégrase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte et son effet sur la grossesse humaine est inconnu. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire, mais elles n'ont pas indiqué d'effets délétères directs ou indirects.

Le dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Résumé des risques

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont identifié un possible risque élevé d'anomalie du tube neural lorsque Dolutégravir est administré au moment de la conception comparé à des traitements antirétroviraux ne contenant pas Dolutégravir. Puisque des anomalies liées à la fermeture du tube neural surviennent de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de la gestation, les embryons exposés à Dolutégravir du moment de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation ont un risque potentiel. De plus, 2 des 4 anomalies congénitales (encéphalocèle et anencéphalie), qui ont été observées pendant l'utilisation de Dolutégravir, souvent appelées anomalies du tube neural, peuvent survenir après la fermeture du tube neural, cette période peut être de plus de 6 semaines de gestation, mais pendant le premier trimestre. À cause de connaissances limitées concernant les types d'anomalies du tube neural signalés associés à l'utilisation de Dolutégravir et puisque la date de conception ne peut pas être déterminée avec précision, il faut éviter l'utilisation de Dolutégravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de grossesse. Aucune anomalie du tube neural n'a été signalée chez les nourrissons de mères ayant commencé Dolutégravir après le premier trimestre de grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif. Informez les adolescentes et les adultes enceintes du risque potentiel pour l'embryon exposé à Dolutégravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de grossesse.

Il n'y a pas suffisamment de données humaines concernant l'utilisation de Dolutégravir pendant la grossesse pour évaluer définitivement le risque d'anomalies congénitales ou de fausse couche associé au médicament. Le risque de base d'anomalies congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu.

Dans des études sur la reproduction animale, aucune preuve de résultat développemental indésirable n'a été observée avec Dolutégravir à des expositions sys-

témiques (ASC) de moins de (lapins) et d'environ 27 fois (rats) l'exposition chez les humains à la dose humaine maximale recommandée de Dolutegravir.

Allaitement

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang.

Les recommandations actuelles sur le VIH et l'allaitement (par exemple celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet.

Les options préférées peuvent varier en fonction des circonstances locales.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles.

Potentiel reproducteur chez les femmes et les hommes

Test de grossesse

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutegravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer.

Contraception

Les adolescents et les adultes en âge de procréer doivent éviter l'utilisation de Dolutegravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse à cause du risque potentiel d'anomalies du tube neural.

Conseillez les adolescents et les adultes en âge de procréer prenant Dolutegravir d'utiliser constamment un moyen de contraception efficace.

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

Les patients doivent être informés que le dolutégravir peut causer des vertiges. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dolutégravir doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Des données tirées d'essais cliniques ont été utilisées pour estimer la fréquence des événements indésirables liés au traitement par dolutégravir. L'effet indésirable le plus sévère a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère. Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement par dolutégravir ont été des nausées (13 %), une diarrhée (18 %) et des céphalées (13 %).

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (1/100 à 1/10), peu fréquent (1/1 000 à 1/100), rare (1/10 000 à 1/1 000), très rare ($< 1/10 000$).

<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité (voir rubrique 4.4) Syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4 ainsi que la description ci-dessous)
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquent	insomnie rêves anormaux dépression
Peu fréquent	idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Très fréquent	maux de tête
Fréquent	vertiges
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	nausées diarrhée
Fréquent	flatulence douleurs abdominales hautes douleurs abdominales gêne abdominale
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent	hépatite
<i>Affection de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Fréquent	éruptions cutanées prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	arthralgies myalgie
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquent	fatigue
<i>Investigations</i>	
Fréquent	élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Description de certains effets indésirables particuliers

Changements de la créatinine sérique

Des augmentations de la créatinine sérique sont possibles au cours de la première semaine de traitement par dolutégravir, puis la créatinine reste stable. Une variation moyenne de 9,96 $\mu\text{mol/L}$ par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables quels que soient les traitements de fond. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

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

Lors d'études cliniques, le profil d'innocuité des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui des patients sans hépatite, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale. Cependant, les taux d'anomalies des ASAT et ALAT étaient plus élevés chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Des élévations enzymes hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par

dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté.

Syndrome de restauration immunitaire

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

Enfants

Sur la base des données disponibles limitées concernant les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 18 ans et pesant au moins 15 kg), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou si possible, via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées. L'administration de doses uniques de jusqu'à 250 mg chez des sujets sains n'a révélé aucun symptôme ou signes spécifiques autres que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate dans un centre antipoison national, lorsque cela est possible. Il est peu probable que le dolutégravir puisse être éliminé de manière significative par dialyse, car il est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique

Antiviraux systémiques, autres antiviraux, code ATC : J05AX12

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale dans les cultures cellulaires

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

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

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

Effet du sérum humain

En présence de sérum humain pur à 100 %, l'activité inhibitrice liée aux protéines variait d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI90 ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/ml.

Résistance

Résistance in vitro

Avec la souche NL432, les mutations E92Q (FC 3) et G193E (également FC 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

En utilisant des isolats cliniques de sous-types B, C et A/G, les substitutions R263K et G118R (pour C et A/G) de l'intégrase ont été rapportées chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, avec les sous-types B et C lors du programme clinique, mais cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (FC 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de mutations en position Q148, où un FC de 5-10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à certaines mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagenèse dirigée. Au cours des cultures successives de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC 1), diverses mutations secondaires ont été observées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (FC par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

Des isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir ; 94 % des 705 isolats cliniques présentaient un FC inférieur ou égal à 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI lors d'une étude clinique, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 1118, suivi de 48 à 96 semaines).

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

En présence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, les mutations suivantes ont été sélectionnées chez 32 patients en échec virologique défini par le protocole (EVDP), jusqu'à la semaine 24 et avec des génotypes appariés (tous traités par dolutégravir à raison de 50 mg deux fois par jour + traitement de fond optimisé) : 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), et N155H (n=1) et E157E/Q (n=1). L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a typiquement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148

(à l'inclusion ou dans les antécédents). Cinq patients supplémentaires ont été en EVDP entre la semaine 24 et la semaine 48, et deux d'entre eux ont développé des mutations pendant le traitement. Les mutations ou combinaisons de mutations développées pendant le traitement étaient : L74I (n=1), N155H (n=2).

Les mutations développées pendant le traitement chez 30 sujets avec une résistance génotypique primaire aux inhibiteurs de l'intégrase lors de la sélection ayant été traités par dolutégravir (plus un traitement de fond optimisé) étaient cohérentes avec ces données.

Effets sur l'électrocardiogramme

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses environ 3 fois supérieures à la dose clinique.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Patients naïfs de traitement

L'efficacité du dolutégravir repose sur les analyses de données obtenues à 96 semaines dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle versus comparateur actif. Cette efficacité est confirmée par les données à 96 semaines issues d'une étude randomisée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif et par les données additionnelles recueillies dans le cadre de la phase en ouvert d'une étude à 144 semaines. Pendant la durée de traitement de ces études, aucun cas de résistance primaire aux inhibiteurs d'intégrase ni aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse induite par le traitement n'a été observé chez les patients traités par dolutégravir.

Chez des patients adultes naïfs de traitement infectés par le VIH-1 ayant reçu 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec abacavir/lamivudine ou tenofovir disoproxil/emtricitabine, la charge virale (ARN du VIH-1) a baissé jusqu'à moins de 50 copies/ml chez 80 % des patients après 96 semaines de traitement et chez 71 % des patients dans une étude après 144 semaines de traitement. La suppression virale était similaire ou supérieure au groupe témoin.

Patients prétraités, naïfs d'inhibiteurs d'intégrase

Une étude a été menée chez 719 patients aveugles infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un traitement antirétroviral. Ils ont reçu soit 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit 400 mg de raltégravir deux fois par jour, associé à un traitement de fond choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents antirétroviraux. Après 48 semaines, la charge virale était descendue à moins de 50 copies/ml chez 71 % des patients recevant une association de médicaments contenant du dolutégravir par rapport à 64 % des patients recevant une association de médicaments contenant du raltégravir.

Patients prétraités, en échec thérapeutique et exposés aux inhibiteurs d'intégrase (avec une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase)

Une étude a été menée chez 183 patients adultes infectés par le VIH-1, en échec de traitement antirétroviral et dont l'infection a développé une résistance au raltégravir, à l'élvitgravir ou aux deux. Après 48 semaines de traitement par 50 mg de dolutégravir deux fois par jour avec un traitement de fond antirétroviral optimisé, la charge virale était inférieure à 50 copies/ml chez 63 % des patients. La réponse était plus faible en cas de mutation Q148 et en particulier en présence de deux mutations secondaires ou plus.

Une autre étude a été menée chez 30 adultes infectés par le VIH-1 avec résistance génotypique primaire aux inhibiteurs de l'intégrase. Les patients ont reçu soit le dolutégravir à 50 mg deux fois par jour, soit le placebo, tout en poursuivant le traitement antirétroviral en cours en échec, pendant 7 jours. Le critère principal d'évaluation au jour 8 a montré que le dolutégravir à 50 mg deux fois par jour était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements de la variation du taux d'ARN VIH-1 plasmatique égale à -1,2 log₁₀ copies/ml. Suite au traitement consécutif de tous les patients par dolutégravir à 50 mg deux fois par jour avec un traitement de fond optimisé, 40 % des patients présentaient moins de 50 copies/ml à la semaine 48.

Population pédiatrique

Une étude menée chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans a évalué les paramètres pharmacocinétiques, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir administré par doses d'environ 1 mg/kg une fois par jour en association avec d'autres traitements. Les patients ont été séparés en deux cohortes, comprenant chacune 23 patients (la première cohorte comprenait des adolescents de 12 à 18 ans et la seconde cohorte comprenait des patients de 6 à 12 ans). La charge virale après 24 semaines était inférieure à 50 copies/ml chez 70 % des patients de la première cohorte et chez 61 % des patients de la deuxième cohorte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du dolutégravir est faible à modérée. Suite à l'administration de doses uniques de Dolutégravir 50 mg, comprimés chez des sujets sains, la valeur de la C_{max} moyenne (±ÉT) du dolutégravir s'élevait à 2467 ng/ml (± 665), la valeur de l'ASC_{0-∞} moyenne (±ÉT) s'élevait à 53 704 ng.heure/ml (± 18 795) et la valeur de l'ASC_{0-t} s'élevait à 50 692 ng.heure/ml (± 16 877). La valeur du t_{max} moyen (±ÉT) du dolutégravir a été de 2,45 (± 1,29) heures.

La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. De façon générale, après administration orale des comprimés, le dolutégravir présentait une pharmacocinétique non linéaire, avec des augmentations de l'exposition plasmatique inférieures à des augmentations proportionnelles à la dose, pour des doses allant de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble être proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg pour la formulation comprimé. Avec la dose de 50 mg deux fois par jour, l'exposition sur 24 heures avait approximativement doublé par rapport à la dose de 50 mg une fois par jour.

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 2 à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé.

La prise de nourriture a augmenté l'importance et ralenti la vitesse de l'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu des repas : des repas pauvres, moyennement riches et riches en graisses ont respectivement augmenté l'ASC_{0-∞} du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations pourraient être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Par conséquent, chez les patients infectés par le VIH avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase, il est recommandé de prendre dolutégravir avec de la nourriture.

La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI₅₀).

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

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par glucurono-conjugaison par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53 % de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 33 % de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu\text{M}$) des enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats des principaux enzymes ou transporteurs.

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

Élimination

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

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

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

D'après les modélisations PK/PD, utilisant des données groupées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, une augmentation de la posologie de 50 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour pourrait augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et avec peu d'options thérapeutiques en raison de résistances aux différentes classes. Il était prédit que la proportion de répondeurs (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml) à la semaine 24 augmente d'environ 4 % - 18 % chez les sujets porteurs de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Bien que ces résultats théoriques n'aient pas été confirmés par des essais cliniques, cette posologie élevée peut être envisagée en cas de présence de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez des patients ayant, de manière générale, des options thérapeutiques limitées en raison de résistances aux différentes classes. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité relative à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Un traitement en association avec l'atazanavir augmente considérablement l'exposition au dolutégravir et ne doit pas être utilisé avec cette posologie élevée pour laquelle la sécurité relative à l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir une fois par jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois par jour. L'évaluation de la pharmacocinétique chez 11 enfants âgés de 6 à 12 ans a montré qu'une dose journalière unique de 25 mg administrée chez les patients pesant au moins 20 kg et de 35 mg chez les patients pesant au moins 30 kg entraînait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez l'adulte. De plus, les analyses des simulations et modélisations PK de population ont montré qu'un ajustement de la posologie des comprimés de dolutégravir en fonction des fourchettes de poids (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) chez des enfants âgés de plus de 6 ans et pesant au moins 15 kg permettait d'obtenir une exposition comparable à celle observée chez l'adulte (50 mg) ; la fourchette de poids la plus basse, à savoir 15 à < 20 kg, correspondant à une dose de 20 mg par jour.

Sujets âgés

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

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés.

Insuffisance hépatique

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

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1.

Sexe

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées d'études chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Race

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées d'études menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir.

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ni dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles jusqu'à une dose correspondant à 24 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg deux fois par jour. L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 27 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg deux fois par jour du 6^e au 17^e jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité.

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, une dose de jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, du 6^e au 18^e jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg deux fois par jour, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle

(diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg deux fois par jour, d'après l'ASC).

Dans une étude de toxicité réalisée chez des jeunes rats, l'administration de dolutégravir a entraîné deux décès en période de pré-sevrage à la dose de 75 mg/kg/jour. Durant la période de pré-sevrage, la moyenne de gain de poids corporel était diminuée dans ce groupe et cette diminution a persisté après sevrage chez les femelles pendant toute la durée de l'étude. À cette dose, l'exposition systémique au dolutégravir (basée sur l'ASC) était d'environ 17 à 20 fois plus élevée que celle obtenue chez l'Homme, pour le niveau d'exposition recommandé en pédiatrie. Aucun nouvel organe cible n'a été identifié chez les jeunes rats par rapport aux adultes. Dans une étude de développement pré/post-natal réalisée chez le rat, une diminution du poids corporel des jeunes rats en période de développement a été observée pendant l'allaitement à une dose toxique pour la mère (approximativement 27 fois l'exposition chez l'Homme, à la dose maximale recommandée).

L'effet principal du traitement quotidien prolongé (durée maximale de 26 semaines chez des rats et de 38 semaines chez des singes) avec des doses élevées de dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques correspondant approximativement à 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg deux fois par jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale serait due à l'administration locale de la substance active, une comparaison s'appuyant sur le poids corporel ou la surface corporelle n'est pas appropriée pour cette toxicité. L'intolérance gastro-intestinale chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg deux fois par jour.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

Mannitol, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique, stéarylfumarate de sodium.

Pelliculage :

Alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en PEHD contenant 30 & 90 comprimés.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

FABRIQUÉ PAR:

Aurobindo Pharma Limited
Unit-VII, SEZ, TSIC, Plot. No. S1,
S.No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P and 458/P,
Green Industrial Park, Polepally Village,
Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Telangana State, Inde.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : 17.01.2018

NDC 65862-961-30

NDC 65862-961-90

Botswana Reg. No.: BOT1803253 S2

Tanzania Reg. No.: TZ17H0103

NAFDAC Reg. No.: B4-980

Zambia Reg.No.:127/088

Rwanda Reg.No.: 0305/Rwanda FDA/2019

Moçambique Reg No.: J5743

POM

NS2

NOTICE D'EMBALLAGE En Français
“COMPRIMÉS DOLUTÉGRAVIR 50 mg”

Lire entièrement et soigneusement cette notice contenant des informations importantes à connaître avant de commencer à prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous auriez besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, parlez-en avec votre médecin, fournisseur de soins ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit à vous uniquement. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Cela pourrait les affecter, même si leurs symptômes sont les mêmes que les vôtres.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, fournisseur de soins ou pharmacien. Même les effets secondaires non inclus dans cette brochure. Cf. section 4.

Dans cette notice

7. Ce que sont les Comprimés Dolutégravir et leur utilisation
8. Avant de prendre les Comprimés Dolutégravir
9. Comment prendre les Comprimés Dolutégravir
10. Effets secondaires possibles
11. Comment conserver les Comprimés Dolutégravir
12. Informations complémentaires

Comprimés Dolutégravir

Les Comprimés Dolutégravir contiennent la substance active dolutégravir. Elle appartient au groupe de médicaments anti-rétroviraux appelés *inhibiteurs de l'intégrase* (INI).

Dolutégravir 50 mg, comprimés est utilisé pour traiter le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez l'adulte et chez l'adolescent pesant au moins 40 kg.

Les Comprimés Dolutégravir ne soignent pas de l'infection par le VIH, ils réduisent la quantité de virus dans l'organisme et les maintiennent à un niveau bas. Par conséquent, ils augmentent le nombre de cellules CD4 dans le sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs essentiels pour aider l'organisme à lutter contre l'infection.

Tout le monde ne réagit pas au traitement par Comprimés Dolutégravir de la même façon. Votre médecin surveillera l'efficacité de votre traitement.

Les Comprimés Dolutégravir sont toujours utilisés en association avec d'autres médicaments anti-rétroviraux (traitement de concomitance). Pour contrôler votre infection par le VIH et empêcher que la maladie n'empire, vous devez prendre toutes les doses sauf si votre médecin vous demande d'arrêter.

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutégravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des **comprimés de Dolutégravir est** : Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Les **Comprimés Dolutégravir** sont fabriqués par :

M/s Aurobindo Pharma Ltd

Unit VII, SEZ, TSIIC, Plot. No. S1,

S. No's : 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P,

Green Industrial Park, Polepally Village,

Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,

Telangana State, Inde.

1. Ce que sont les Comprimés Dolutégravir et leur utilisation

Les Comprimés Dolutégravir contiennent la substance active dolutégravir. Elle appartient au groupe de médicaments anti-rétroviraux appelés inhibiteurs de l'intégrase (INI).

Dolutégravir 50 mg, comprimés est utilisé pour traiter le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez l'adulte et chez l'adolescent pesant au moins 40 kg.

Les Comprimés Dolutégravir ne soignent pas de l'infection par le VIH, ils réduisent la quantité de virus dans l'organisme et les maintiennent à un niveau bas. Par conséquent, ils augmentent le nombre de cellules CD4 dans le sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs essentiels pour aider l'organisme à lutter contre l'infection.

Tout le monde ne réagit pas au traitement par Comprimés Dolutégravir de la même façon. Votre médecin surveillera l'efficacité de votre traitement.

Les Comprimés Dolutégravir sont toujours utilisés en association avec d'autres médicaments anti-rétroviraux (traitement de concomitance). Pour contrôler votre infection par le VIH et empêcher que la maladie n'empire, vous devez prendre toutes les doses sauf si votre médecin vous demande d'arrêter.

2. Avant de prendre les Comprimés Dolutégravir

Ne pas prendre les Comprimés Dolutégravir:

- Si vous êtes allergique au dolutégravir ou à tout autre ingrédient de ce médicament (listés dans la section 6).
- Si vous prenez un autre médicament appelé dofétilide (utilisé dans le traitement des maladies cardiaques.)

→ Si vous croyez que cela vous concerne, parlez-en à votre médecin.

- Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont montré que Dolutégravir était associé à un risque élevé d'anomalies du tube neural lorsqu'il est administré au moment de la conception et au début d'une grossesse.

Avertissements et mises en garde

Soyez attentifs aux symptômes importants

Certaines personnes qui prennent des médicaments pour le VIH peuvent développer d'autres syndromes pouvant être graves. Ils incluent :

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

Vous devez connaître les signes et symptômes importants à surveiller lorsque vous prenez les Comprimés Dolutégravir.

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont identifié un possible risque élevé d'anomalie du tube neural lorsque Dolutégravir est administré au moment de la conception comparé à des traitements antirétroviraux ne contenant pas Dolutégravir.

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutégravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

→ **Lisez les informations contenues dans la section 4 de cette notice “Autres effets secondaires éventuels”.**

Protéger les autres

L'infection par le VIH est majoritairement transmise par relation sexuelle avec une personne étant infectée ou par contamination sanguine (exemple : partager des aiguilles d'injection). Vous pouvez tout de même être infecté(e) par le VIH malgré ce médicament, les risques sont pourtant diminués par un traitement antirétroviral efficace. Parlez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter d'infecter d'autres personnes.

Enfant

Ne donnez pas ce médicament à un enfant de moins de 12 ans, pesant moins de 40 kg.

D'autres médicaments contenant une plus petite quantité de dolutégravir seront nécessaires pour les patients qui pèsent moins de 40 kg. Il n'y a pas encore suffisamment d'informations disponibles pour recommander l'utilisation du dolutégravir chez l'enfant de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg.

Les Comprimés Dolutégravir et les autres médicaments

Parlez-en à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments. Ceci inclut les plantes médicinales et autres médicaments achetés sans ordonnance.

Ne prenez pas les Comprimés Dolutégravir avec le médicament suivant :

- dofétilide, utilisé dans le traitement des **maladies cardiaques**

Certains médicaments peuvent affecter l'action des Comprimés Dolutégravir ou provoquer plus facilement des effets secondaires. Les Comprimés Dolutégravir peuvent aussi affecter l'action d'autres médicaments.

Dites à votre médecin si vous prenez un des médicaments de la liste suivante :

- Metformine, pour traiter le **diabète**
- médicaments anti-acides pour traiter les indigestions et les brûlures d'estomac. **Ne prenez pas d'antiacide** durant les 6 h suivant la prise de Comprimés Dolutégravir ou au moins 2 h après la prise. (Voir également section 3).

• Les suppléments en calcium, fer et compléments multivitaminés. **Ne prenez pas**

de supplément en calcium, fer ou compléments multivitaminés pendant les 6 h qui suivent la prise des Comprimés Dolutégravir ou pendant les deux heures qui la suivent (*voir aussi section 3*).

• Etravirine, éfavirenz, fosamprenavir/ritonavir, névirapine ou tripanavir/ritonavir pour traiter **l'infection par le VIH**

• Rifampicine, pour traiter la tuberculose et d'autres **infections bactériennes**

• Phénytoïne et phénobarbital, pour traiter l'épilepsie

• Oxcarbamazépine et carbamazépine, pour traiter l'épilepsie et les **troubles bipolaires**

• Millepertuis (herbe de Saint-Jean), un remède de phytothérapie pour traiter la **dépression**.

→ **Dites à votre médecin ou pharmacien** si vous prenez un de ces médicaments. Votre médecin peut décider d'ajuster votre dose ou de vous prescrire des analyses supplémentaires.

→ **Dites à votre médecin ou pharmacien** Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, tombez enceinte ou désirez avoir un enfant :

→ **Parlez avec votre médecin** des risques/bénéfices liés à la prise des Comprimés Dolutégravir.

Informez votre professionnel de santé immédiatement si vous êtes enceinte ou que vous êtes peut-être enceinte.

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutégravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Allaitement

Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter car le lait maternel pourrait contaminer le bébé.

Nous ne savons pas si les ingrédients des Comprimés Dolutégravir peuvent être transmis via le lait maternel.

Si vous allaitez ou que vous comptez allaiter :

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

Conduite et utilisation de véhicules/machines

Les Comprimés Dolutégravir peuvent vous étourdir et avoir d'autres effets secondaires vous rendant moins attentif.

→ Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines sauf si vous êtes certain de ne pas être affecté.

Dolutégravir 50 mg, comprimés contient du sodium

Dolutégravir 50 mg, comprimés contient 3,976 mg de sodium, ce qui correspond à moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, ce qui signifie qu'ils sont pratiquement « sans sodium ».

3. Comment prendre les Comprimés Dolutégravir

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans en parler d'abord à votre médecin. Assurez-vous en auprès de votre médecin ou pharmacien si avez des doutes.

• La dose normale est d'un comprimé 50 mg **une fois par jour** ; si vous prenez d'autres médicaments

(Cf. section 2, plus haut dans cette notice), la dose est d'un comprimé 50 mg **deux fois par jour** ; ou

• **Pour le traitement du VIH résistant** à d'autres médicaments similaires aux Comprimés Dolutégravir, la dose normale de Comprimés Dolutégravir est d'un comprimé 50 mg **deux fois par jour**.

Votre médecin avisera sur la dose de Comprimés Dolutégravir appropriée pour vous.

Avaler le comprimé avec un verre d'eau de préférence. Les Comprimés Dolutégravir peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Lorsque les Comprimés Dolutégravir sont pris deux fois par jour, votre médecin peut conseiller de les prendre avec de la nourriture.

Usage chez l'enfant et l'adolescent

Les enfants et les adolescents entre 12 et 17 ans et pesant au moins 40 kg peuvent prendre la dose pour adultes d'un comprimé 50 mg, une fois par jour. Les Comprimés Dolutégravir ne doivent pas être administrés chez l'enfant et l'adolescent atteints d'une infection par le VIH résistante à d'autres médicaments similaires aux Comprimés Dolutégravir.

Médicaments anti-acides

Les anti-acides, pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac, peuvent empêcher l'absorption du médicament dans votre corps et réduire son effi-

cacité.

Ne prenez pas d'anti-acide durant les 6 h avant la prise de Comprimés Dolutégravir ou au moins 2 h après. D'autres médicaments diminuant l'acidité comme la ranitidine et l'oméprazole peuvent être pris en même temps que les Comprimés Dolutégravir.

→ Demandez conseil à votre médecin pour l'utilisation des médicaments diminuant l'acidité associés aux

Comprimés Dolutégravir.

Suppléments en calcium, fer et compléments multivitaminés

Les suppléments en calcium, fer et compléments multivitaminés peuvent empêcher l'absorption du médicament dans votre corps et réduire son efficacité.

Ne prenez pas de suppléments en calcium, fer et compléments multivitaminés durant les 6 h avant la prise de Comprimés Dolutégravir ou au moins 2 h après.

→ Demandez conseil à votre médecin pour l'utilisation des suppléments en calcium, fer

et compléments multivitaminés associés aux Comprimés Dolutégravir.

Dolutégravir 50 mg, comprimés ne convient pas aux enfants pesant moins de 40 kg et d'autres médicaments contenant du dolutégravir pourraient être plus appropriés.

Si vous prenez plus de Comprimés Dolutégravir que vous ne le devriez

Si vous prenez trop de Comprimés Dolutégravir, **contactez votre médecin ou pharmacien pour avoir des recommandations**. Si possible, montrez-leur la boîte du médicament.

Si vous oubliez de prendre les Comprimés Dolutégravir

Si vous ratez une dose, prenez-la aussitôt que possible. Mais si votre prochaine dose arrive dans les 4 h, ne prenez pas la dose omise et prenez la prochaine comme prévu. Continuez ensuite le traitement comme auparavant.

→ **Ne prenez pas une double dose** afin de rattraper l'omission d'une dose.

N'interrompez pas le traitement par Comprimés Dolutégravir sans en avoir parlé avec votre médecin

Prenez les Comprimés Dolutégravir aussi longtemps que votre médecin vous les a prescrits. Ne cessez pas le traitement sauf si votre médecin vous le recommande.

Si vous avez toute autre question sur l'utilisation de ce produit, posez-la à votre médecin, pharmacien ou fournisseur de soins.

4. Effets secondaires éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tous les patients ne les subissent pas.

Lorsque vous être traité pour le VIH, il peut être difficile de dire si un symptôme est dû aux Comprimés Dolutégravir ou à d'autres médicaments que vous prenez ou si c'est un effet du VIH. Il est donc très important de consulter votre médecin à propos de tout changement de votre état de santé.

Manifestations allergiques

Elles sont peu fréquentes chez les gens prenant des Comprimés Dolutégravir. Les signes incluent :

- Éruptions cutanées
- Fièvre
- Manque d'énergie (*fatigue*)
- Gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-œdème*), provoquant des difficultés à respirer.
- Douleurs articulaires et musculaires.

Consultez immédiatement un médecin. Votre médecin peut prendre la décision d'effectuer des analyses hépatiques, rénales ou sanguines et peut vous dire d'arrêter de prendre les Comprimés Dolutégravir.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent toucher **plus d'une personne sur dix** :

- Maux de tête
- Diarrhée
- Nausée

Effets secondaires fréquents

Ils peuvent toucher **jusqu'à une personne sur dix** :

- Éruptions cutanées
- Démangeaisons (*prurits*)
- vomissements
- Douleurs à l'estomac (*douleur abdominale*)
- Inconfort lié à l'estomac (abdomen)

- Insomnie
- Étourdissement
- Rêves anormaux
- Dépression (sentiment profond de tristesse et perte de confiance en soi)
- Manque d'énergie (*fatigue*)
- gaz (*flatulence*)
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques
- Augmentation du taux d'enzymes produites dans les muscles (*créatine phosphokinase*)

Effets secondaires occasionnels

Ils peuvent toucher **jusqu'à une personne sur cent** :

- Inflammation du foie (*hépatite*)
- Pensées et comportements suicidaires (surtout chez les patients ayant souffert d'une dépression ou de problèmes mentaux auparavant)
- Douleurs articulaires et musculaires

Si vous êtes atteint(e) d'effet(s) secondaire(s)

→ **Parlez-en avec votre médecin.** Ceci même pour les effets secondaires non inclus dans cette notice.

Autres effets secondaires éventuels

Les individus prenant un traitement de concomitance pour le VIH peuvent subir d'autres effets secondaires.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Les individus atteints d'une infection par le VIH ont un système immunitaire affaibli et risquent plus de développer des infections graves (*infections opportunistes*). De telles infections ont été silencieuses et n'ont pas été détectées par le système immunitaire faible avant que le traitement n'ait été commencé. Après le début du traitement, le système immunitaire devient plus résistant et peut contrer les infections, ce qui peut provoquer des symptômes d'infection ou d'inflammation. Les symptômes sont généralement : de la **fièvre** et certains des suivants :

- Maux de tête
- Douleurs à l'estomac
- Difficultés à respirer

Dans de rares cas, puisque le système immunitaire devient plus résistant, les tissus corporels sains peuvent être touchés (*troubles auto-immuns*). Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent se développer plusieurs mois après le début du traitement pour l'infection du VIH. Les symptômes peuvent inclure :

- Des palpitations (pouls rapide ou irrégulier) ou des tremblements
- Une hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- Une faiblesse partant des mains et des pieds et remontant jusqu'au tronc.

Si vous subissez tout symptôme d'infection ou d'inflammation ou si vous remarquez un ou des symptôme(s) cité(s) :

→ **Consultez immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autre médicament pour l'infection sans l'avis de votre médecin.

Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux.

Certains individus suivant un traitement en association pour le VIH développent une maladie appelée *ostéonécrose*. Dans ce cas, des parties des tissus osseux meurent à cause d'une diminution de l'afflux sanguin vers les os. Certains individus peuvent être plus candidats à en être atteints :

- S'ils ont pris un traitement d'association pendant une longue durée
- S'ils prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticostéroïdes.
- S'ils consomment de l'alcool
- Si leur système immunitaire est très faible
- S'ils sont en condition de surpoids

Les signes d'ostéonécrose incluent :

- Une raideur articulaire
- Des douleurs articulaires (surtout aux hanches, genoux et épaules)
- Une difficulté motrice

Grossesse :

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont identifié un possible risque élevé d'anomalie du tube neural lorsque Dolutegravir est administré au moment de la conception comparé à des traitements antirétroviraux ne contenant pas Dolutegravir.

Si vous constatez un ou plusieurs de ces symptômes:

→ **Consultez votre médecin.**

5. Comment conserver les Comprimés Dolutégravir

Médicament à conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée après EXP sur la boîte et le flacon.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

Ne jetez pas vos médicaments dans le tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à participer à la protection de l'environnement.

6. Informations complémentaires

Ce que contiennent les Comprimés Dolutégravir

- La substance active est le dolutégravir. Chaque comprimé contient du dolutégravir sodique équivalant à 50 mg de dolutégravir.
- Les autres ingrédients contenus dans les comprimés sont: mannitol, microcristalline cellulose, povidone, glycolate d'amidon sodique, stéarylformate de sodium.
- Les autres ingrédients de l'enrobage pelliculé sont: alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge.

Ce à quoi ressemble les Comprimés Dolutégravir et contenu d'une boîte

Les Comprimés Dolutégravir sont des comprimés rougeâtres, marrons, ronds, biconvexes, pelliculés, avec "T over 50" gravé sur un côté et uni de l'autre.

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

Signalement des effets secondaires

Pour toute information à propos de ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

"Si vous constatez tout effet secondaire en utilisant ce médicament, veuillez immédiatement le faire savoir via internet à l'adresse courriel suivante: pharmacovigilance@aurobindo.com".



1. Nombre del medicamento terminado

Dolutegravir comprimidos 50 mg

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Los comprimidos recubiertos de Dolutegravir comprimidos son de color marrón rojizo, redondos, biconvexos, grabados con «T sobre 50» en una cara y lisos en la otra.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolutegravir comprimidos está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

4.2 Posología y forma de administración

Dolutegravir comprimidos debe ser recetado por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Posología

Adultos

Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) por vía oral una vez al día.

En esta población se debe administrar Dolutegravir comprimidos dos veces al día cuando se administra junto con otros medicamentos (p. ej., efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Consulte la sección 4.5.

Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica)

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) dos veces al día. La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes se debe considerar sobre la base del patrón de resistencia a la integrasa (ver sección 5.1).

Se debe evitar la administración concomitante de Dolutegravir comprimidos con algunos medicamentos en esta población (p. ej., efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Consulte las secciones 4.4 y 4.5.

Dosis olvidadas

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

Adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada de dolutegravir en los adolescentes (de 12 a 17 años y con un peso de al menos 40 kg) infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg una vez al día.

Población de edad avanzada

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B en la escala Child-Pugh). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C en la escala Child-Pugh); por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Dolutegravir comprimidos en niños menores de 12 años o con menos de 40 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de Dolutegravir comprimidos en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Uso por vía oral.

Dolutegravir comprimidos se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2) En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, Dolutegravir comprimidos debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148) (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración concomitante con dofetilida (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+ ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver sección 5.1). La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluidas reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, erupción grave o erupción acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema), se debe interrumpir inmediatamente dolutegravir y el resto de agentes sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluidas las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina. La demora en la suspensión del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

Síndrome de reconstitución inmune

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

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B (ver sección 4.8).

Infecciones oportunistas

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

Interacciones medicamentosas

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo, antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, tipranavir/ritonavir, rifampicina y ciertos medicamentos antiepilépticos) (ver sección 4.5).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe monitorear a los pacientes durante el tratamiento y puede que se requiera un ajuste de la dosis de metformina (ver sección 4.5).

Osteonecrosis

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Se deben evitar todos los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver la Tabla 1). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver la Tabla 1).

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

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes *in vivo*, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información consulte la sección 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10 % al 14 % en la depuración de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE-1 (por ejemplo, dofetilida, metformina) (ver la Tabla 1 y la sección 4.3).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación, transportadores de aniones orgánicos (OAT1) y OAT3. De acuerdo con la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable.

No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir y los medicamentos administrados de forma concomitante se incluyen en la Tabla 1 (el aumento se indica como «↑», la disminución como «↓», ningún cambio como «↔», el área bajo la curva de concentración versus tiempo como «AUC», la concentración máxima observada como «C_{máx}», la concentración al final del intervalo de dosificación como «C»).

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{máx} ↓ 52 % C ↓ 88 % Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La etravirina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir, lo que puede resultar en pérdida de respuesta virológica y posible resistencia al dolutegravir. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir (ver en la tabla a continuación).

Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{máx} ↓ 39 % C ↓ 75 % Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{máx} ↑ 13 % C ↑ 22 % Rilpivirina ↔	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{máx} ↓ 3 % C ↓ 8 % Tenofovir ↔	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{máx} ↑ 50 % C ↑ 180 % Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{máx} ↑ 34 % C ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{máx} ↓ 47 % C ↓ 76 % (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir/ritonavir en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{máx} ↓ 24 % C ↓ 49 % (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No se requiere ningún ajuste de la dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 32 % C _{máx} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 3 % C _{máx} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
<i>Combinaciones de inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 10 % C _{máx} ↑ 7 % C ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{máx} ↓ 12 % C ↓ 37 % DRV ↔ RTV ↔	No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Otros agentes antivirales		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C _{máx} ↑ 19 % C ↑ 37 % Telaprevir ↔ (controles históricos) (inhibición de la enzima CYP3A)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C _{máx} ↑ 5 % C ↑ 8 % Boceprevir ↔ (controles históricos)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Otros agentes		
Antiarrítmicos		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la toxicidad potencialmente mortal, causada por la alta concentración de dofetilida (ver sección 4.3).
Anticonvulsivantes		
Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital Carbamazepina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Debe evitarse la coadministración con estos inductores enzimáticos.
Agentes antimicóticos azoles		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ningún ajuste de la dosis. Según los datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No se recomienda la coadministración con hierba de San Juan.
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan magnesio/aluminio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{máx} ↓ 72 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan magnesio/aluminio se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{máx} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{máx} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{máx} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{máx} ↑ 6 % C ↑ 17 %	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Antidiabéticos		
Metformina	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ (No estudiado. Se espera aumento de la metformina, debido a la inhibición del transportador OCT-2)	Se recomienda una estrecha vigilancia de la eficacia y seguridad de la metformina cuando se inicia o se suspende el tratamiento con dolutegravir en pacientes que reciben metformina. Puede que se requiera un ajuste de la dosis de metformina.
Antimicobacterianos		

Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{máx} ↓ 43 % C ↓ 72 % (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{máx} ↑ 16 % C ↓ 30 % (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No se requiere ningún ajuste de la dosis.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) y norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{máx} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{máx} ↓ 11 %	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2 % C _{máx} ↔ 0 % C ↓ 1 %	No se requiere el ajuste de la dosis de ninguno de los agentes.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dolutegravir en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de dolutegravir en el embarazo humano. Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han mostrado que dolutegravir atraviesa la placenta. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Dolutegravir debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que dolutegravir se excreta en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina ni femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto del dolutegravir sobre la capacidad de conducción o de operación de máquinas. Sin embargo, se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de dolutegravir.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de ensayos clínicos de fase IIb y fase III en 1222 pacientes no tratados previamente, 357 pacientes previamente tratados no expuestos a inhibidores de la integrasa y 264 pacientes con fracaso del tratamiento previo, que incluía un inhibidor de la integrasa (incluida la resistencia a los inhibidores de la integrasa). La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13 %), diarrea (18 %) y cefalea (13 %).

El perfil de seguridad fue similar en las distintas poblaciones de tratamiento mencionadas anteriormente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir se incluyen de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/10000), muy raras (< 1/10 000).

Tabla 2: Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Síndrome de reconstitución inmune (ver sección 4.4)**
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Frecuentes	Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK)

** Ver más adelante bajo «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 µmol/l después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Coinfección con hepatitis B o C

En estudios de fase III, se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento.

En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron aumentos en las analíticas hepáticas consistentes con el síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

De acuerdo con los limitados datos disponibles en adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 40 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

4.9 Sobredosis

Actualmente la experiencia de sobredosis con dolutegravir es limitada.

La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas.

Se debe realizar un control posterior conforme se indique clínicamente o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX12

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH y así se une al sitio activo de la integrasa y bloquea la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

La CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio con PBMC fue 0,5 nM y, cuando se emplearon células MT-4, osciló de 0,7 a 2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O, el valor medio de CI50 fue 0,2 nM (intervalo: 0,02 a 2,14). La CI50 media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (intervalo: 0,09 a 0,61).

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales probados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir. Asimismo, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

Efecto en el suero humano

En 100 % de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, lo que resultó en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

Resistencia

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, lo que dio como resultado un cambio máximo (FC = *Fold Change*) en la sensibilidad de 4 veces (intervalo: 2 a 4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).

En otros experimentos de selección que utilizaron aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (después de 20 semanas y en adelante). En aislados del subtipo C (n = 2) y A/G (n = 2), la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR que no habían recibido INI con los subtipos B y C, pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en la mutagénesis dirigida (FC 10), pero no se detectó en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa de fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como mutaciones únicas. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a un inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC < 2 frente al virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5 a 10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también se verificó en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observó una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores > 10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC frente al virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.

Se analizó la sensibilidad a dolutegravir en setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94 % de los 705 aislados clínicos.

Resistencia *in vivo*

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTI en fase IIb y fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n = 1118, seguimiento de 48 a 96 semanas).

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero sin tratamiento previo con inhibidores de la integrasa (ensayo SAILING), se observaron sustituciones en el inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que se administró en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver párrafos anteriores).

En presencia de resistencia a la clase de inhibidores de la integrasa (ensayo VIKING-3), se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): 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), y N155H (n = 1) y E157E/Q (n = 1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes no tratados previamente

La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por el VIH no tratados previamente, se basa en los análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos aleatorizados, internacionales, con doble enmascaramiento, con control activo, el SPRING-2 (ING113086) y el SINGLE (ING114467). Esto se respalda con los datos de 48 semanas del ensayo abierto, aleatorizado y con control activo FLAMINGO (ING114915).

En el ensayo SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 50 mg de dolutegravir una vez al día o de 400 mg de raltegravir (RAL) dos veces al día, ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En el momento inicial, la mediana de edad de los pacientes fue de 36 años, el 14 % eran mujeres, el 15 % no eran blancos, el 11 % presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 2 % era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En el ensayo SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 50 mg de dolutegravir una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el momento inicial, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16 % eran mujeres, el 32 % no eran blancos, el 7 % presentaba coinfección por hepatitis C y el 4 % era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

La tabla 3 muestra la variable primaria y otros resultados en la semana 48 (incluidos los resultados de las covariables basales claves) de los estudios SPRING-2 y SINGLE.

Tabla 3: Respuesta en los estudios SPRING-2 y SINGLE a las 48 semanas (algoritmo Snapshot, < 50 copias/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 INTI N = 411	RAL 400 mg dos veces al día + 2 INTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC una vez al día N = 414	EFV/TDF/FTC una vez al día N = 419
ARN VIH-1 < 50 copias/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Diferencia de tratamiento*	2,5 % (IC del 95 %: -2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (IC del 95 %: 2,5 %; 12,3 %)	
Sin respuesta virológica†	5 %	8 %	5 %	6 %
ARN VIH-1 < 50 copias/ml por covariables basales				
Carga viral basal (copias/ml)				
≤ 100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4+ basales (células/mm ³)				
< 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 %)
INTI de base				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
Sexo				
Hombre	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)

Mujeres	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Raza				
Blanca	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamericana/herencia africana/otras	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Edad (años)				
< 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 %)
Mediana de cambio CD4 desde el inicio	230	230	246‡	187‡

* Ajustada por factores de estratificación basal.
† Incluye a sujetos que cambiaron el tratamiento de base (TB) a una nueva clase o cambiaron a un TB no permitido por el protocolo o debido a falta de eficacia antes de la semana 48 (para el SPRING-2 solamente), sujetos que discontinuaron antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥ 50 copias en la ventana de las 48 semanas.
‡ La media ajustada de la diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa (p < 0,001)

En la semana 48, dolutegravir no fue inferior a raltegravir en el ensayo SPRING-2 y, en el ensayo SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC fue superior a efavirenz/TDF/FTC (p = 0,003), tabla 3 anterior. En el ensayo SINGLE, la mediana de tiempo hasta la supresión viral fue más corta en los pacientes tratados con dolutegravir (28 días frente a 84 días, (p < 0,0001), análisis especificado previamente y ajustado para multiplicidad).

En la semana 96, los resultados fueron consistentes con aquellos observados en la semana 48. En el ensayo SPRING-2, dolutegravir tampoco fue inferior a raltegravir (supresión viral del 81 % frente al 76 % de los pacientes), con una mediana de cambio en el recuento de CD4 de 276 frente a 264 células/mm³, respectivamente. En el ensayo SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC fue nuevamente superior a EFV/TDF/FTC (supresión viral del 80 % frente al 72 %), diferencia de tratamiento del 8,0 % (2,3; 13,8), p = 0,006, con una mediana de cambio en el recuento de CD4 de 325 frente a 281 células/mm³, respectivamente).

En el ensayo FLAMINGO (ING114915), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, 484 adultos infectados por el VIH-1 que no habían sido previamente tratados con antirretrovirales recibieron una dosis de 50 mg de dolutegravir una vez al día (n = 242) o de 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) una vez al día (n = 242), ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En el momento inicial, la mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, el 15 % eran mujeres, el 28 % no eran blancos, el 10 % presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 3 % era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN VIH-1 < 50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir (90 %) fue superior a la del grupo de DRV/r (83 %) a las 48 semanas. La diferencia ajustada entre las proporciones y el IC del 95 % fue del 7,1 % (0,9; 13,2), p = 0,025.

Aparición de resistencia al tratamiento en pacientes no tratados previamente con fracaso al tratamiento

A lo largo de 96 semanas en los ensayos SPRING-2 y SINGLE y de 48 semanas de tratamiento en el estudio FLAMINGO, no se observaron casos de resistencia a los inhibidores de la integrasa ni a los INTI a causa del tratamiento en los grupos que recibieron dolutegravir. En los grupos de comparación, tampoco se observó aparición de resistencia al tratamiento en los pacientes tratados con darunavir/r en el estudio FLAMINGO. En el SPRING-2, cuatro pacientes en el grupo de RAL fracasaron con mutaciones importantes a INTI y uno con resistencia a raltegravir; en el SINGLE seis pacientes en el grupo de EFV/TDF/FTC fracasaron con mutaciones asociadas a la resistencia a INNTI y uno desarrolló una mutación importante a INTI.

Pacientes con fracaso del tratamiento previo, pero no expuestos a los inhibidores de la integrasa

En el ensayo internacional, multicéntrico y con doble enmascaramiento, SAILING (ING111762), 719 adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR) fueron aleatorizados y recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día o 400 mg de raltegravir dos veces al día, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluido al menos un agente plenamente activo). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años, el 32 % eran mujeres, el 50 % no eran blancos, el 16 % presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 46 % era categoría C de los CDC. Todos los pacientes tenían al menos dos clases de resistencia a TAR y el 49 % de los sujetos tenía por lo menos resistencia a 3 clases de TAR en el momento inicial.

La tabla 4 muestra los resultados en la semana 48 (incluidos los resultados de las covariables basales claves) del estudio SAILING.

Tabla 4: Respuesta en el estudio SAILING a las 48 semanas (algoritmo Snapshot, < 50 copias/ml)

	Dolutegravir 50 mg una vez al día + TB N = 354§	RAL 400 mg dos veces al día + TB N = 361§
ARN VIH-1 < 50 copias/ml	71 %	64 %
Diferencia de tratamiento ajustada‡	7,4 % (IC del 95 %: 0,7 %; 14,2 %)	
Sin respuesta virológica	20 %	28 %
ARN VIH-1 < 50 copias/ml por covariables basales		
Carga viral basal (copias/ml)		
≤ 50 000 copias/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50 000 copias/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
CD4+ basales (células/mm ³)		
< 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 (72 %)
Tratamiento de base (TB)		
Puntuación de sensibilidad genotípica* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Puntuación de sensibilidad genotípica* =2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Uso de DRV en tratamiento de base		
Sin uso de DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Con uso de DRV con mutaciones primarias de IP	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Con uso de DRV sin mutaciones primarias de IP	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Sexo		
Hombre	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Mujeres	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Raza		

Blanca	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamericana/herencia africana/otras	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Edad (años)		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
Subtipo de VIH		
Subtipo B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtipo C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Otro†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Aumento medio de células T CD4+ (células/mm ³)	162	153
‡ Ajustada por factores de estratificación basal.		
§ 4 sujetos fueron excluidos de los análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un centro del ensayo.		
* La Puntuación de Sensibilidad Genotípica (GSS) se definió como el número total de TAR en el TB a los que un aislado viral de un sujeto mostró sensibilidad al inicio del estudio según las pruebas de resistencia genotípica.		
† Otros subtipos incluidos: complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás < 10.		

En el ensayo SAILING, la supresión virológica (ARN VIH-1 < 50 copias/ml) en el grupo de Dolutegravir comprimidos (71 %) fue estadísticamente superior al grupo de raltegravir (64 %), en la semana 48 (p = 0,03). Estadísticamente fueron menos los sujetos con fracaso al tratamiento y resistencia a los inhibidores de la integrasa debido al tratamiento con Dolutegravir comprimidos (4/354, 1 %) que con raltegravir (17/361, 5 %) (p = 0,003) (para más detalles, ver la sección anterior «Resistencia *in vivo*»).

Pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía un inhibidor de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa)

En el ensayo VIKING-3 (ING112574), multicéntrico, abierto, de un único grupo, pacientes adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR, con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, recibieron Dolutegravir comprimidos 50 mg dos veces al día con el tratamiento de base en fracaso durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del día 8. El ensayo incluyó 183 pacientes, 133 con resistencia a INI en la selección y 50 solo con evidencia histórica de resistencia (no en la selección). Raltegravir/elvitegravir fue parte del actual tratamiento en fracaso en 98/183 pacientes (parte del tratamiento previo de fracaso en los demás). En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 48 años, el 23 % eran mujeres, el 29 % no eran blancos y el 20 % presentaban coinfección por hepatitis B y/o C. La mediana basal CD4+ era de 140 células/mm³, la mediana de duración previa del TAR era de 14 años y el 56 % eran categoría C de los CDC. Los sujetos presentaban resistencias múltiples al TAR en el momento inicial: 79 % tenía ≥ 2 INTI, 75 % ≥ 1 INNTI y 71 % ≥ 2 mutaciones importante de IP; 62 % tenían virus no-R5.

El cambio medio desde el inicio en el ARN del VIH en el día 8 (variable principal) fue -1,4 log₁₀ copias/ml (IC del 95 % -1,3 a -1,5 log₁₀, p < 0,001). La respuesta se asoció con un patrón de mutación INI basal, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Respuesta virológica (día 8) después de 7 días de monoterapia funcional en pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, VIKING 3

Parámetros basales	DTG 50 mg dos veces al día N = 88*		
	n	Media (DE) ARN VIH-1 log ₁₀ c/ml plasmático	Mediana
Grupo con mutación basal IN derivada en tratamiento con RAL/EVG			
Mutación primaria distinta de Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Mutación secundaria Q148+1 ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Mutación secundaria Q148+ ≥ 2 ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
De 98 pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, 88 tenían mutaciones primarias detectables de INI al inicio y en el ARN VIH-1 plasmático del día 8 para la evaluación.			
^a Incluye las mutaciones de resistencia primaria a IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

En pacientes sin una mutación primaria detectada en el inicio (n = 60) (es decir, cuando RAL/EVG no forma parte del tratamiento actual en fracaso) hubo una reducción de 1,63 log₁₀ en la carga viral en el día 8.

Después de la fase de monoterapia funcional, los sujetos tuvieron la oportunidad de volver a optimizar su tratamiento de base cuando fue posible. La tasa de respuesta global a lo largo de 24 semanas de tratamiento, 69 % (126/183), generalmente se mantuvo durante 48 semanas con 116/183 (63 %) de los pacientes con ARN VIH-1 < 50 copias/ml (ITT-E, algoritmo Snapshot). Cuando se excluyó a los pacientes que abandonaron el tratamiento por razones no relacionadas con la eficacia y a aquellos con desviaciones importantes del protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, administración concomitante de medicación no permitida), es decir, “la población con resultados virológicos (VO)”, la tasa de respuesta correspondiente fue del 75 % (120/161, semana 24) y del 69 % (111/160, semana 48).

La respuesta fue menor cuando la mutación Q148 estaba presente en el inicio y en particular en presencia de ≥ 2 mutaciones secundarias, Tabla 6. La puntuación de sensibilidad general (OSS) del tratamiento de base optimizado (TBO) no se asoció a la respuesta en la semana 24 ni con la respuesta de la semana 48.

Tabla 6: Respuesta por resistencia basal, VIKING-3. Población VO (ARN VIH-1 < 50 c/ml, algoritmo Snapshot)

	Semana 24 (n = 161)					Semana 48 (n = 160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS > 2	Total	Total
Grupo con mutación IN derivada						
Sin mutación IN primaria ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Mutación primaria distinta de Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 mutación secundaria ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148+ ≥ 2 mutaciones secundarias ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Evidencia histórica o fenotípica solo de resistencia a INI.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: resistencia genotípica y fenotípica combinada (Monogram Biosciences Net Assessment)						

La mediana de cambio en el recuento inicial de células T CD4+ para VIKING-3, basado en datos observados, fue 61 células/mm³ en la semana 24 y 110 células/mm³ en la semana 48.

En el ensayo VIKING-4 (ING116529), con doble enmascaramiento, controlado con placebo, se aleatorizaron 30 pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR con resistencia genotípica primaria a INI en la selección, para recibir 50 mg de dolutegravir dos veces diarias o placebo con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días, seguido de una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron dolutegravir. La variable principal en el día 8 mostró que 50 mg de dolutegravir dos veces al día fue superior al placebo, con una mediana ajustada de la diferencia de tratamiento para el cambio en ARN VIH-1 plasmático basal de $-1,2 \log_{10}$ copias/ml (IC del 95 %: $-1,5$ a $-0,8 \log_{10}$ copias/ml, $p < 0,001$). Las respuestas del día 8 en este ensayo controlado con placebo estuvieron totalmente en consonancia con las que se observaron en el estudio VIKING-3 (no controlado con placebo), incluidas las categorías basales de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de Dolutegravir comprimidos se evaluaron en un ensayo multicéntrico de fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en adolescentes infectados por el VIH-1. A las 24 semanas, 16 de 23 (70 %) adolescentes (12 a menos de 18 años) tratados con Dolutegravir comprimidos una vez al día (35 mg $n = 4$; 50 mg $n = 19$) y TBO alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml. Cuatro sujetos presentaron fracaso virológico, ninguno de los cuales presentó resistencia a INI en el momento del fracaso virológico.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de ensayos realizados con Dolutegravir comprimidos en pacientes pediátricos con infección por el VIH con edad comprendida entre las 4 semanas y menos de 12 años (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacodinámicas

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos de fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ osciló entre ~20 % y 40 % y la C entre el 30 % y el 65 % a lo largo de los ensayos. La variabilidad farmacocinética de dolutegravir entre sujetos fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Los alimentos aumentaron el grado de absorción y enlentecieron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: las comidas con un contenido de grasas bajo, moderado y alto aumentaron el $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir en un 33 %, 41 % y 66 %, respectivamente, aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ en un 46 %, 52 % y 67 % y prolongaron el $T_{m\acute{a}x}$ a 3, 4 y 5 horas, respectivamente, en comparación con 2 horas en condiciones de ayuno.

Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda que aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa tomen Dolutegravir comprimidos con alimentos (ver sección 4.2).

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (> 99 %) a las proteínas plasmáticas humanas, según los datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, lo que indica una asociación mínima de la radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción libre de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (< 35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática libre y por encima de la CI50).

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron de 6 % a 10 % de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7 % en semen y de un 17 % en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (< 1 % de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9 % de dosis total), el metabolito por N-desalquilación (3,6 % de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0 % de la dosis total).

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI50 > 50 μ M) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sobre la base de estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores (ver sección 4.5).

In vitro, dolutegravir no fue un sustrato humano de OATP 1B1, OATP 1B3 ni OCT 1.

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 14 horas. De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, la depuración oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 l/h en pacientes infectados por el VIH.

Linealidad/no linealidad.

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en comprimidos, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con aumentos de la exposición en plasma que no alcanzaron a ser proporcionales a las dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, el aumento de la exposición a dolutegravir parece ser proporcional a las dosis de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente, se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de $2,5 \log_{10}$ en el día 11 con una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y < 18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria oral de Dolutegravir comprimidos 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir comprimidos 50 mg por vía oral una vez al día.

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir realizado con datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que la edad no causó ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos de dolutegravir en sujetos de > 65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

La depuración renal del principio activo inalterado es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40 % en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir comprimidos no se ha estudiado en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B en la escala Child-Pugh) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Si bien la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento de entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de Dolutegravir comprimidos.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No existe evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis en el que se utilizaron las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n = 7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron una depuración de dolutegravir un 32 % más baja y un AUC un 46 % superior en comparación con los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n = 41).

Sexo

Los análisis farmacocinéticos poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados de ensayos de fase IIb y fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a dolutegravir.

Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados de ensayos de fase IIb y fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos).

Coinfección con hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con coinfección con hepatitis B son limitados.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Manitol, celulosa microcristalina, povidona, glicolato sódico de almidón y estearil fumarato de sodio.

Cubierta pelicular:

Alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro rojo.

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Tiempo de Vida en Anaquel

Por favor referirse al empaque exterior para la fecha de expiración

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de HDPE que contiene 30 & 90 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. Titular de la Autorización de Comercialización

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Fabricado por:

Aurobindo Pharma Limited

Unit-VII, SEZ, TSIC, Plot. No. S1,

S.No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P and 458/P,

Green Industrial Park, Polepally Village,

Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,

Telangana State, Inde.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: March 2018

NDC 65862-961-30

NDC 65862-961-90

Botswana Reg. No.: BOT1803253 S2

Tanzania Reg. No.: TZ17H0103

NAFDAC Reg. No.: B4-980

Zambia Reg.No.:127/088

Rwanda Reg.No.: 0305/Rwanda FDA/2019

Moçambique Reg No.: J5743

POM

NS2

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
“DOLUTEGRAVIR COMPRIMIDOS 50 mg”

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

13. Qué es Dolutegravir comprimidos y para qué se utiliza
14. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dolutegravir comprimidos
15. Cómo tomar Dolutegravir comprimidos
16. Posibles efectos adversos
17. Conservación de Dolutegravir comprimidos
18. Contenido del envase e información adicional

Dolutegravir comprimidos

Dolutegravir comprimidos contiene el principio activo dolutegravir. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*.

Dolutegravir comprimidos se usa para tratar la **infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)** en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Dolutegravir comprimidos no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Como resultado, también aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar al cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con Dolutegravir comprimidos de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad del tratamiento.

Dolutegravir comprimidos siempre se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (*politerapia*). Para controlar la infección por el VIH y evitar que la enfermedad empeore, debe seguir tomando todos los medicamentos, a menos que el médico le indique que deje de tomar alguno de ellos.

El titular de la autorización de comercialización de **dolutegravir comprimidos** es: Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Dolutegravir en comprimidos es elaborado por:

Aurobindo Pharma Limited,
 Unit VII, SEZ, APIIC, Plot. No. S1,
 S. No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P,
 Green Industrial Park, Polepally Village,
 Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
 Telangana State, Inde.

1. Qué es Dolutegravir comprimidos y para qué se utiliza

Dolutegravir comprimidos contiene el principio activo dolutegravir. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*.

Dolutegravir comprimidos se usa para tratar la **infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)** en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Dolutegravir comprimidos no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Como resultado, también aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar al cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con Dolutegravir comprimidos de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad del tratamiento.

Dolutegravir comprimidos siempre se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (*politerapia*). Para controlar la infección por el VIH y evitar que la enfermedad empeore, debe seguir tomando todos los medicamentos, a menos que el médico le indique que deje de tomar alguno de ellos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dolutegravir comprimidos

No tome Dolutegravir comprimidos:

- Es alérgico a dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está tomando otro medicamento llamado dofetilida (para tratar las

afecciones cardíacas).

→ Si cree que algo de esto aplica a su caso, consulte con el médico.

Advertencias y precauciones

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Entre estos se incluyen:

- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas óseos

Debe saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento durante el tratamiento con Dolutegravir comprimidos.

→ **Lea la información sobre «Otros posibles efectos adversos» en la sección 4 de este prospecto.**

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite mediante contacto sexual con alguien que padezca la infección o mediante transferencia de sangre infectada (por ejemplo, al compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a otras personas, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 12 años de edad, que pesen menos de 40 kg o con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolutegravir comprimidos. Aún no se ha estudiado el uso de Dolutegravir comprimidos en niños menores de 12 años.

Uso de Dolutegravir comprimidos con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos herbarios y otros medicamentos comprados sin receta.

No tome Dolutegravir comprimidos con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizada para tratar las **afecciones cardíacas**.

Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de Dolutegravir comprimidos o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Dolutegravir comprimidos también puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Metformina, para tratar la **diabetes**
- Medicamentos llamados **antiácidos**, para tratar la **indigestión** y el **ardor de estómago**. **No tome antiácidos**

durante las 6 horas antes de tomar Dolutegravir comprimidos o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también la sección 3).

- Suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. **No tome un suplemento de calcio,**

suplemento de hierro o preparado multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar

Dolutegravir comprimidos o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también la sección 3).

- Etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el VIH**.
- Rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras **infecciones bacterianas**
- Fenitoína y fenobarbital, para tratar la **epilepsia**
- Oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la **epilepsia** o el **trastorno bipolar**
- **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la **depresión**

→ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar la dosis o pedirle exámenes adicionales.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

→ **Consulte a su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar Dolutegravir comprimidos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de Dolutegravir comprimidos pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho o pensando en la lactancia materna:

→ **Consulte con su médico inmediatamente.**

Conducción y uso de máquinas

Dolutegravir comprimidos puede hacer que se sienta mareado y tiene otros efectos adversos que reducen su atención.

→ No conduzca ni maneje maquinaria, a menos que esté seguro de que no le afecta.

3. Cómo tomar Dolutegravir comprimidos

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

• La dosis recomendada es de un comprimido de 50 mg **una vez al día**; si está tomando además **otros medicamentos** (ver sección 2 de este prospecto), la dosis es de un comprimido de 50 mg **dos veces al día**; o

• **Para el tratamiento del VIH resistente** a otros medicamentos similares a Dolutegravir comprimidos, la dosis recomendada de Dolutegravir comprimidos es de un comprimido de 50 mg, **dos veces al día**.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de Dolutegravir comprimidos para usted.

Trague el comprimido con un poco de líquido. Dolutegravir comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

Cuando tome Dolutegravir comprimidos dos veces al día, su médico le puede aconsejar que lo tome con alimentos.

Uso en niños y adolescentes

Los niños y adolescentes entre 12 y 17 años y que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido (50 mg) una vez al día. Dolutegravir comprimidos no debe utilizarse en niños y adolescentes con **infección por el VIH resistente** a otros medicamentos similares a Dolutegravir comprimidos.

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos, utilizados para tratar la indigestión y el ardor de estómago, pueden interrumpir la absorción de Dolutegravir comprimidos en el cuerpo y hacer que este sea menos eficaz.

No tome antiácidos durante las 6 horas antes de tomar Dolutegravir comprimidos o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que Dolutegravir comprimidos.

→ Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Dolutegravir comprimidos.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos

Los suplementos de calcio, los suplementos de hierro o los preparados multivitamínicos pueden interrumpir la absorción de Dolutegravir comprimidos en el cuerpo y hacer que este sea menos eficaz.

No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar Dolutegravir comprimidos o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

→ Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con Dolutegravir comprimidos.

Si toma más Dolutegravir comprimidos del que debe

Si excede el número de comprimidos de Dolutegravir comprimidos, **contacte con su médico o farmacéutico para que le asesore**. Si es posible, muéstreles la caja de Dolutegravir comprimidos.

Si olvidó tomar Dolutegravir comprimidos

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sátese esa dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe el tratamiento como antes.

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con Dolutegravir comprimidos si el médico no lo indica

Tome Dolutegravir comprimidos hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que el médico se lo aconseje.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Mientras está siendo tratado frente al VIH, no siempre es posible precisar si un síntoma es un efecto adverso de Dolutegravir comprimidos o de otros medicamentos que está tomando al mismo tiempo, o un efecto propio de la enfermedad del VIH. **Por esta razón, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.**

Reacciones alérgicas

Estas son poco frecuentes en las personas que toman Dolutegravir comprimidos. Los signos incluyen:

- Erupción
- Temperatura alta (*fiebre*)
- Falta de energía (*fatiga*)
- Hinchazón, a veces de la cara o la boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- Dolores musculares o articulares.

→ **Acuda a un médico inmediatamente.** Su médico puede decidir realizar pruebas hepáticas, renales o sanguíneas y puede que le indique que deje de tomar Dolutegravir comprimidos.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**:

- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Náuseas.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**:

- Erupción
- Picor (*prurito*)
- vómitos
- Dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- Molestias en el estómago (*abdomen*)
- Insomnio
- Mareo
- Sueños anormales
- Depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- Falta de energía (*fatiga*)
- Gases (*flatulencia*)
- Aumento en el nivel de las enzimas hepáticas
- Aumento en el nivel de las enzimas producidas en los músculos (*creatinfosfoquinasa*).

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**:

- Inflamación del hígado (*hepatitis*)
- Pensamientos y comportamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)

Si experimenta efectos adversos,

→ **Consulte con su médico**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos

Las personas que toman tratamiento combinado para el VIH pueden tener otros efectos adversos.

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera «silenciosa», no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que se iniciara el tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago
- Dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- Palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- Hiperactividad (inquietud y movimiento excesivos)
- Debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

→ **Consulte con su médico inmediatamente.** No tome otros medicamen-

tos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas óseos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- Si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- Si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- Si beben alcohol
- Si su sistema inmunitario está muy debilitado
- Si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- Rigidez en las articulaciones
- Molestias y dolores en las articulaciones (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- Dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

5. Conservación de Dolutegravir comprimidos

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de «CAD».

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Dolutegravir comprimidos

- El principio activo es dolutegravir. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir.
- Los demás componentes del comprimido son manitol, celulosa microcristalina, povidona, glicolato sódico de almidón, estearil fumarato de sodio.
- Los demás componentes de la cubierta del comprimido son alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro rojo.

Aspecto de Dolutegravir comprimidos y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Dolutegravir comprimidos son de color marrón rojizo, redondos, biconvexos, grabados con «T sobre 50» en una cara y lisos en la otra.

Los comprimidos recubiertos se proveen en frascos que contienen 30 & 90 comprimidos.

Comunicación de efectos adversos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

«Si nota algún efecto secundario con el uso de este medicamento, infórmelo inmediatamente a través de internet a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com».



1. Nome do Medicamento

Comprimidos de 50 mg de Dolutegravir

2. Composição qualitativa e quantitativa

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

Para uma lista completa de excipientes, consulte a secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Os Comprimidos de Dolutegravir são comprimidos redondos, biconvexos, revestidos por película, de cor castanho-avermelhado, com 'T over 50' gravado de um lado e planos do outro lado.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Os Comprimidos de Dolutegravir são indicados juntamente com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos e adolescentes com mais de 12 anos infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

4.2 Posologia e modo de administração

Os Comprimidos de Dolutegravir devem ser prescritos por médicos com experiência na gestão da infeção pelo VIH.

Posologia

Adultos

Doentes infetados pelo VIH-1 sem documentação ou suspeita clínica de resistência à classe de integrases

A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg (um comprimido) via oral, uma vez por dia.

Os Comprimidos de Dolutegravir devem ser administrados duas vezes por dia nesta população, quando coadministrados com alguns medicamentos (p.ex. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou rifampicina). Por favor consulte a secção 4.5.

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

A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg (um comprimido) duas vezes por dia. A decisão de utilizar dolutegravir em tais doentes deve ser feita com informação do padrão de resistência a integrase (ver secção 5.1).

Deve evitar a coadministração dos Comprimidos de Dolutegravir com alguns medicamentos nesta população (p.ex. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou rifampicina). Por favor consulte a secção 4.4 e 4.5.

Doses esquecidas

Caso um doente se esquecer de uma dose dos Comprimidos de Dolutegravir, o doente deve tomar os Comprimidos de Dolutegravir assim que for possível, desde que não tenha que tomar a próxima dose dentro de 4 horas. Se tem que tomar a próxima dose dentro de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve simplesmente tomar a próxima dose na hora habitual.

Adolescentes com idades de 12 anos e acima

Em adolescentes (com idades entre 12 a 17 anos e peso de pelo menos 40 kg) infetados pelo VIH-1 sem resistência à classe de integrases, a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg uma vez por dia.

Idosos

Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de dolutegravir em doentes com 65 anos de idade e acima. Não existe evidência do facto dos doentes idosos necessitarem de uma dose diferente de doentes adultos jovens (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

Não é necessário nenhum ajuste na dose em doentes com uma insuficiência renal ligeira, moderada ou grave (CrCl < 30 ml/min, sem diálise). Não existem dados disponíveis de indivíduos a receber diálise, apesar de não se esperar diferenças na farmacocinética nesta população (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste na dose em doentes com uma insuficiência hepática ligeira ou moderada (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis relativos a doentes com uma insuficiência hepática grave (Child-Pugh grau C); consequentemente, o dolutegravir deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

Ainda não foi estabelecida a segurança e a eficácia dos Comprimidos de Dolutegravir em crianças com menos de 12 anos ou peso inferior a 40 kg. Na presença de resistência ao inibidor da integrase, não existem dados suficientes para recomendar uma dose dos Comprimidos de Dolutegravir em crianças e adolescentes. Os dados atuais estão descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2, mas não é possível recomendar uma dose.

Modo de administração

Uso oral.

Os Comprimidos de Dolutegravir podem ser tomados com ou sem comida (ver secção 5.2). Na presença de resistência à classe de integrases, os Comprimidos de Dolutegravir devem ser tomados preferencialmente com comida para potenciar a sua exposição (particularmente em doentes com mutações Q148) (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ao passo que a supressão viral eficaz com a terapia antirretroviral foi provada como sendo capaz de reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não se pode excluir um risco residual. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão, de acordo com as diretrizes nacionais.

Resistência de especial preocupação à classe de Integrases

A decisão do uso de dolutegravir na presença de resistência à classe de integrases deve ter em conta que a atividade de dolutegravir fica consideravelmente comprometida contra estirpes virais que mutações secundárias Q148+≥2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver secção 5.1). Não se sabe com que extensão é que o dolutegravir fornece eficácia adicional na presença de tal resistência à classe de integrases.

Reações de hipersensibilidade

Foram reportadas reações de hipersensibilidade com dolutegravir, caracterizadas por erupção cutânea, resultados constitucionais, e por vezes, disfunção de

órgãos, incluindo reações hepáticas graves. O Dolutegravir e outros agentes com suspeita devem ser imediatamente descontinuados caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave ou erupção acompanhada por aumento nas enzimas hepáticas, febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, eosinofilia, angioedema). Deve ser monitorizado o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas e a bilirrubina. O atraso em interromper o tratamento com dolutegravir ou quaisquer substâncias ativas sob suspeita, depois do início de hipersensibilidade, pode resultar em reações alérgicas de risco de vida.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com uma imunodeficiência grave na altura da instituição da terapia antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais, e causar condições clínicas graves ou um agravamento dos sintomas. Tipicamente, tais reações foram observadas dentro das primeiras semanas ou meses após o início da TARC. Exemplos relevantes incluem a rinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, e pneumonia *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento deve ser instituído conforme for necessário. Também foram reportadas doenças autoimunes (tais como a doença de Graves) em caso de uma reconstituição imune, contudo o tempo de início reportado é mais variável e estes eventos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

As elevações nos parâmetros bioquímicos do fígado consistentes com o síndrome de reconstituição imunológica foram observadas em alguns doentes co infetados pela hepatite B e/ou C no início da terapia com dolutegravir. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos do fígado em doentes co infetados pela hepatite B e/ou C. Deve-se ter um cuidado particular em iniciar ou manter uma terapia efetiva para hepatite B (ao consultar as diretrizes de tratamento) quando se inicia uma terapia baseada em dolutegravir em doentes co infetados pela hepatite B (ver secção 4.8).

Infeções oportunistas

Os doentes devem ser aconselhados que o dolutegravir e qualquer outra terapia antirretroviral não curam uma infeção pelo VIH e que estes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e ter outras complicações resultantes da infeção pelo VIH. Consequentemente, os doentes devem permanecer sob uma observação clínica cuidadosa por parte de médicos com experiência no tratamento destas doenças associadas ao VIH.

Interações medicamentosas

Os fatores que diminuem a exposição a dolutegravir devem ser evitados na presença de resistência à classe de integrases. Isto inclui a coadministração com medicamentos que reduzem a exposição a dolutegravir (p.ex. antiácido com magnésio/alumínio, suplementos de ferro e cálcio, multivitamínicos e agentes indutores, tipranavir/ritonavir, rifampicina e certos fármacos antiepilépticos) (ver secção 4.5).

As concentrações de metformina podem aumentar com o dolutegravir. Os doentes devem ser monitorizados durante a terapia e pode ser necessário ajustar a dose de metformina (ver secção 4.5).

Osteonecrose

Apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo o uso de corticoesteróides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, alto índice de massa corporal), foram reportados casos de osteonecrose em doentes com uma doença pelo VIH avançada e/ou exposição a longo prazo a uma TARC. Os doentes devem ser aconselhados a obter ajuda médica caso sintam dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade no movimento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros agentes na farmacocinética de dolutegravir

Todos os fatores que diminuem a exposição a dolutegravir devem ser evitados na presença de resistência à classe de integrases.

O Dolutegravir é principalmente eliminado através do metabolismo pela UGT1A1. O Dolutegravir também é substrato da UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP; consequentemente, os medicamentos que induzem estas enzimas podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 1). A coadministração de dolutegravir e outros medicamentos que inibem estas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir (ver Tabela 1).

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

Efeito de dolutegravir na farmacocinética de outros agentes

In vivo, o dolutegravir não teve um efeito no midazolam, uma sonda de CYP3A4. Com base em dados *in vivo* e/ou *in vitro*, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos de quaisquer enzimas ou transportadores principais tais como a CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (para mais informação, ver secção 5.2).

In vitro, o dolutegravir inibia o transportador catiónico orgânico renal 2 (OCT2) e o transportador multi-fármaco e de eliminação de toxinas (MATE) 1. *In vivo*, foi observada uma diminuição de 10-14% na depuração de creatinina (a fração secretória é dependente do transporte de OCT2 e MATE-1) em doentes. *In vivo*, o dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos cuja excreção é dependente de OCT2 ou MATE-1 (p.ex. dofetilida, metformina) (ver Tabela 1 e secção 4.3).

In vitro, o dolutegravir inibia os transportadores de captação renais, transportadores aniónicos orgânicos (OAT1) a OAT3. Com base na falta de efeito na farmacocinética *in vivo* do substrato de OAT tenofovir, a inibição *in vivo* de OAT1 é improvável.

A inibição de OAT3 ainda não foi estudada *in vivo*. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OAT3.

As interações estabelecidas e teóricas com antirretrovirais e medicamentos não antirretrovirais selecionados encontram-se listados na Tabela 1.

Tabela de Interações

As interações entre dolutegravir e medicamentos coadministrados encontram-se listados na Tabela 1 (o aumento é indicado como “↑”, a diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, a curva da área debaixo da concentração versus tempo como “ASC”, a concentração máxima observada como “C_{máx}”, e a concentração no fim do intervalo de dose como “C”).

Tabela 1: Interações Medicamentosas

Medicamentos por áreas terapêuticas	Alteração média geométrica da interação (%)	Recomendações relativas à coadministração
Agentes Antivirais VIH-1		
<i>Não nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Etravirina	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C ↓ 88% Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A Etravirina diminui a concentração plasmática de dolutegravir, o qual pode resultar na perda da resposta virológica e uma possível resistência a dolutegravir. O Dolutegravir não deve ser utilizado com etravirina sem a coadministração de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (ver abaixo na tabela).

Efavirenz	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% C _{máx} ↓ 39% C ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia, quando coadministrado com efavirenz. Na presença de resistência à classe de integrases, devem ser consideradas combinações alternativas que não incluem efavirenz (ver secção 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (Não estudada, espera-se uma diminuição na exposição semelhante a aquela com efavirenz, devido à indução)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia, quando coadministrado com nevirapina. Na presença de resistência à classe de integrases, devem ser consideradas combinações alternativas que não incluem a nevirapina (ver secção 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% C _{máx} ↑ 13% C ↑ 22% Rilpivirina ↔	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
<i>Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C _{máx} ↓ 3% C ↓ 8% Tenofovir ↔	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
<i>Inibidores da Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C ↓ 76% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia, quando coadministrado com tipranavir/ritonavir e na ausência de resistência à classe de integrases. Na presença de resistência à classe de integrases, esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+R-TV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C ↓ 49% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário nenhum ajuste na dose em caso de ausência de resistência à classe de integrases. Na presença de resistência à classe de integrases, devem ser consideradas combinações alternativas que não incluem fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Não estudada)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 32% C _{máx} ↓ 11% C24 ↓ 38% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 3% C _{máx} ↔ 0% C24 ↓ 6%	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
<i>Combinações de Inibidores da Protease e Não nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 10% C _{máx} ↑ 7% C ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Não é necessário nenhum ajuste na dose.

Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C ↓ 37% DRV ↔ RTV ↔	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Outros agentes antivirais		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 25% C _{máx} ↑ 19% C ↑ 37% Telaprevir ↔ (controlos históricos) (inibição da enzima CYP3A)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 7% C _{máx} ↑ 5% C ↑ 8% Boceprevir ↔ (controlos históricos)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
Outros agentes		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (Não estudada, potencial aumento via inibição do transportador OCT2)	A coadministração de Dolutegravir e dofetilida é contraindicada devido a uma potencial toxicidade de risco de vida causada por uma alta concentração de dofetilida (ver secção 4.3).
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Oxcarbamazepina Fenitoína Fenobarbital Carbamazepina	Dolutegravir ↓ (Não estudada, diminuição esperada devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Deve se evitar a coadministração com estes indutores enzimáticos.
<i>Agentes antifúngicos azólicos</i>		
Cetoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Não estudada)	Não é necessário nenhum ajuste na dose. Com base em dados de outros inibidores da CYP3A4, não se espera um aumento marcado.
<i>Produtos de ervanárias</i>		
Erva de São João	Dolutegravir ↓ (Não estudada, espera-se uma diminuição devido à indução de enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A coadministração com a Erva de São João é fortemente desaconselhada.
<i>Antiácidos e suplementos</i>		
Antiácido que contém magnésio/alumínio	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% (Ligação complexa a iões polivalentes)	Um antiácido que contém magnésio/alumínio deve ser tomado com bastante diferença de tempo da administração de dolutegravir (mínimo de 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de cálcio	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Ligação complexa a iões polivalentes)	Os suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitamínicos devem ser tomados com uma boa separação de tempo da administração de dolutegravir (mínimo de 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de ferro	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Ligação complexa a iões polivalentes)	
Multivitamínico	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C _{máx} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Ligação complexa a iões polivalentes)	
<i>Corticoesteróides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{máx} ↑ 6% C ↑ 17%	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
<i>Antidiabéticos</i>		

Metformina	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ (Não estudada. Espera-se um aumento na metformina, devido à inibição do transportador OCT-2)	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da eficácia e segurança de metformina, quando se inicia ou termina o uso de dolutegravir em doentes a tomar metformina. Pode ser necessário ajustar a dose de metformina.
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{máx} ↓ 43% C ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia, quando coadministrado com rifampicina, na ausência de resistência à classe de integrases. Na presença de resistência à classe de integrases, esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C _{máx} ↑ 16% C ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário nenhum ajuste na dose.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{máx} ↓ 11%	O Dolutegravir não teve um efeito farmacodinâmico na Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículo Estimulante (FSH) e progesterona. Não é necessário ajustar a dose de contraceptivos orais, quando coadministrados com o dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ ASC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C ↓ 1%	Não é necessário ajustar a dose de nenhum agente.

População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Existem poucos dados relativos ao uso de dolutegravir em mulheres grávidas. Desconhece-se o efeito de dolutegravir na gravidez humana. Em estudos de toxicidade reprodutiva em animais, o dolutegravir foi observado a atravessar a placenta. Os estudos em animais não eram indicativos de efeitos nocivos diretos e indiretos em termos da toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Dolutegravir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o dolutegravir é excretado no leite materno humano. Dados toxicológicos disponíveis em animais demonstraram a excreção do dolutegravir no leite. Em ratos fêmea a amamentar que receberam uma dose oral única de 50 mg/kg aos 10 dias após o parto, o dolutegravir foi detetado no leite em concentrações tipicamente mais altas do que no sangue. Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem as suas crianças em nenhuma circunstância, no sentido de evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existem dados relativos aos efeitos de dolutegravir na fertilidade de homens ou mulheres. Os estudos em animais não são indicativos de quaisquer efeitos de dolutegravir na fertilidade de homens ou mulheres (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança baseia-se em dados agregados de estudos clínicos de Fase IIb e Fase III em 1222 doentes previamente não tratados, 357 doentes previamente tratados não expostos a inibidores da integrase e 264 doentes com uma prévia falha de tratamento que incluía um inibidor da integrase (incluindo resistência à classe de integrases). A reação adversa mais severa, observada num doente individual, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves (ver secção 4.4). As reações adversas resultantes de tratamento mais comuns eram náuseas (13%), diarreia (18%) e dores de cabeça (13%).

O perfil de segurança era semelhante em diferentes populações de tratamento, mencionados acima.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas consideradas como possivelmente relacionadas com o dolutegravir encontram-se listadas por sistema corporal, classe de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco comuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 2 Reações Adversas

Doenças do sistema imunitário	Pouco comuns	Hipersensibilidade (ver secção 4.4)
	Pouco comuns	Síndrome de Reconstituição Imunológica (ver secção 4.4)**
Doenças psiquiátricas	Comuns	Insónias
	Comuns	Sonhos anormais

Doenças do sistema nervoso	Muito comuns	Dores de cabeça
	Comuns	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Muito comuns	Náuseas
	Muito comuns	Diarreia
	Comuns	Vômitos
	Comuns	Flatulência
	Comuns	Dor abdominal superior
	Comuns	Dor abdominal
	Comuns	Desconforto abdominal
Doenças hepatobiliares	Pouco comuns	Hepatite
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Comuns	Erupção cutânea
	Comuns	Prurido
Doenças gerais e condições do local de administração	Comuns	Fadiga
Exames	Comuns	Elevações na alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST)
	Comuns	Elevações na creatina fosfoquinase (CPK)

**ver abaixo a Descrição de reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações na bioquímica laboratorial

Ocorreram aumentos na creatinina sérica dentro da primeira semana do tratamento com dolutegravir e estes mantiveram-se estáveis ao longo de 48 semanas. Uma alteração média do valor basal de 9,96 µmol/l foi observada após 48 semanas de tratamento. Os aumentos na creatinina eram comparáveis com vários regimes gerais. Estas alterações não são consideradas como sendo clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

Coinfeção com Hepatite B ou C

Em estudos de Fase III, os doentes co infetados com hepatite B e/ou C foram registados desde que os testes de química hepática basal não excedessem 5 vezes o limite superior normal (LSN). Em geral, o perfil de segurança em doentes co infetados com hepatite B e/ou C era semelhante a aquele observado em doentes não co infetados pela hepatite B e/ou C, apesar das taxas de anomalias AST e ALT serem mais altas no subgrupo coinfetado pela hepatite B e/ou C, em todos os grupos de tratamento.

As elevações químicas hepáticas consistentes com o síndrome de reconstituição imunológica foram observadas em alguns indivíduos co infetados pela hepatite B e/ou C no início da terapia com dolutegravir, especialmente naqueles em que se descontinuou a terapia anti hepatite B (ver secção 4.4).

Síndrome de resposta imunitária

Em doentes infetados pelo VIH e com uma deficiência imunitária grave na altura do início da terapia antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais. Também foram reportadas doenças autoimunes (tais como a doença de Graves); contudo, tempo reportado até ao início é mais variável e estes eventos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

População pediátrica

Com base nos dados limitados disponíveis relativos a adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade e com um peso inferior a 40 kg), não se observaram outras reações adversas para além daquelas observadas na população adulta.

4.9 Sobredosagem

Atualmente existem poucos dados sobre a sobredosagem com dolutegravir.

Pouca experiência com doses individuais altas (até 250 mg em indivíduos saudáveis) não revelaram sintomas ou sinais específicos, para além daqueles listados como reações adversas.

A gestão adicional deve ser conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo centro antivenenos nacional, quando disponível. Não existe um tratamento específico para uma sobredosagem com dolutegravir. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser tratado com uma monitorização apropriada, conforme for necessário. Uma vez que o dolutegravir está altamente ligado a proteínas plasmáticas, é improvável que este seja significativamente removido por diálise.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, outros antivirais, Código ATC: J05AX12

Mecanismo de ação

O Dolutegravir inibe a integrase da VIH ao ligar-se ao local ativo da integrase e bloquear o passo de transferência de cadeia da integração do Ácido Desoxirribonucleico (ADN) retroviral, o qual é essencial para o ciclo de replicação do VIH.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antiviral em cultura celular

O IC50 para dolutegravir em várias estirpes laboratoriais com o uso de PBMC era de 0,5 nM, e com o uso de células MT-4 este valor variava entre 0,7-2 nM. Foram observados IC50s semelhantes para isolados clínicos sem uma grande diferença entre subtipos; num painel de 24 isolados do VIH-1 das subclasses A, B, C, D, E, F e G e do grupo O a valor médio de IC50 era de 0,2 nM (gama 0,02-2,14). O valor médio de IC50 para 3 isolados VIH-2 era de 0,18 nM (gama 0,09-0,61).

Atividade antiviral juntamente com outros agentes antivirais

Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* com dolutegravir e outros antirretrovirais testados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc e raltegravir. Para além disso, não foram observados efeitos antagonistas para dolutegravir e adefovir, e a ribavirina não teve um efeito aparente na atividade de dolutegravir.

Efeito do soro humano

Em 100% soro humano, a alteração média na proteína era de 75 vezes, resultando num IC90 ajustado de proteína de 0,064 µg/ml.

Resistência

Resistência in vitro

Num estudo de evolução de resistência, é utilizada uma passagem *in vitro* em série. Quando a estirpe laboratorial VIH-1 IIB é utilizada durante uma passagem ao longo de 112 dias, as mutações selecionadas aparecem lentamente, com substituições nas posições S153Y e F, resultando numa alteração máxima na suscetibilidade de 4 (gama 2-4). Estas mutações não foram selecionadas em doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos. Com o uso da estirpe NL432,

foram selecionadas as mutações E92Q (FC 3) e G193E (também FC 3). A mutação E92Q foi selecionada em doentes com resistência pré-existente a raltegravir que foram depois tratados com dolutegravir (listada como mutação secundária para dolutegravir).

Em futuras experiências de seleção com o uso de isolado clínicos do subtipo B, a mutação R263K foi observada em cinco isolados (após 20 semanas). Nos isolados de subtipo C (n=2) e A/G (n=2), a substituição R263K na integrase foi selecionada num isolado, e a substituição G118R em dois isolados. A substituição R263K foi reportada em dois doentes individuais com experiência de TARC e sem experiência de INI, com subtipos B e C no programa clínico, mas sem os efeitos na suscetibilidade *in vitro* de dolutegravir. A G118R baixa a suscetibilidade a dolutegravir em mutantes direcionados ao local (FC 10), mas não foi detetada em doentes a receber dolutegravir no programa de Fase III.

As mutações primárias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I) não afetaram a suscetibilidade *in vitro* de dolutegravir como mutações individuais. Quando as mutações listadas como mutações secundárias associadas ao inibidor da integrase (para raltegravir/elvitegravir) são adicionadas a estas mutações primárias em experiências com mutantes dirigidos ao local, a suscetibilidade de dolutegravir permanece inalterada (FC <2 vs vírus *wild type*), exceto no caso de mutações Q148, onde um FC de 5-10 ou mais alto é observado com combinações de certas mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) também foi verificado em experiências de passagem com mutantes dirigidos ao local. Numa passagem em série com a estirpe NL432, começar com mutantes direcionados ao local com as substituições N155H ou E92Q, não foi observada uma seleção adicional de resistência (FC inalterada à volta de 1). Em contraste, ao começar com mutantes com a mutação Q148H (FC 1), foi observada uma variedade de mutações secundárias com um conseqüente aumento do FC para valores > 10.

Não foi determinado o valor limiar fenotípico clinicamente relevante (FC vs vírus *wild type*); a resistência genotípica era um melhor preditor do resultado.

Setecentos e cinco isolados resistentes a raltegravir de doentes com experiência de tratamento com raltegravir foram analisados para suscetibilidade a dolutegravir. O Dolutegravir um FC menor ou igual a 10 FC contra 94% dos 705 isolados clínicos.

Resistência *in vivo*

Em doentes não tratados previamente e a receber dolutegravir + 2 NRTIs em Fase IIb e Fase III, não foi observado o desenvolvimento de resistência à classe de integrases, ou à classe de NRTIs (n=1118 acompanhamento de 48-96 semanas).

Em doentes com terapias anteriores falhadas, mas sem experiência prévia à classe de integrases (estudo SAILING), foram observadas substituições do inibidor da integrase em 4/354 doentes (acompanhamento de 48 semanas) tratados com dolutegravir, o qual foi administrado juntamente com um regime de fundo selecionado pelo investigador (BR). Destes quatro, dois indivíduos tinham uma única substituição de integrase R263K, com um FC máximo de 1,93, um indivíduo tinha uma substituição de integrase polimórfica V151V/I, com um FC máximo de 0,92, e um indivíduo apresentava mutações integrase pré-existentes e assume-se que este tenha tido experiência prévia com integrase ou infetado com vírus resistente à integrase, via transmissão. A mutação R263K também foi selecionada *in vitro* (ver acima).

Na presença de resistência da classe de integrases (estudo VIKING-3) as seguintes mutações foram selecionadas em 32 doentes com falha virológica definida por protocolo (PDVF) ao longo da Semana 24 e com genótipos emparelhados (todos tratados com 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia + agentes de fundo otimizados): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), e N155H (n=1) e E157E/Q (n=1). A resistência a integrase resultante do tratamento tipicamente aparece em doentes com um historial de mutação Q148 (valor basal ou histórico). Cinco indivíduos adicionais sofreram PDVF entre as semanas 24 e 48, e 2 de 5 apresentavam mutações resultantes do tratamento. As mutações resultantes do tratamento ou misturas de mutações observadas foram L74I (n=1), N155H (n=2).

Efeitos no eletrocardiograma

Não foram reportados efeitos relevantes no intervalo QTc, com doses a exceder a dose clínica em aproximadamente três vezes.

Eficácia e segurança clínica

Doentes sem tratamento prévio

A eficácia de dolutegravir em indivíduos infetados pelo VIH e sem experiência prévia de tratamento baseia-se em análises de dados de 96 semanas de dois ensaios aleatorizados, internacionais, duplo-cegos e com controlo ativo, SPRING-2 (ING113086) e SINGLE (ING114467). Estes são apoiados por dados de 48 semanas de um estudo aberto, aleatorizado e com controlo ativo, o FLAMINGO (ING114915).

No SPRING-2, 822 adultos foram aleatorizados e receberam pelo menos um dose de 50 mg de dolutegravir uma vez por dia ou 400 mg de raltegravir (RAL) duas vezes por dia, ambos administrados com ABC/3TC ou TDF/FTC. A nível basal, a idade média dos doentes era de 36 anos, 14% eram mulheres, 15% não-caucasianos, 11% estavam co infetados por hepatite B ou C e 2% eram CDC Classe C, e estas características eram semelhantes entre os grupos de tratamento.

No SINGLE, 833 indivíduos foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de 50 mg de dolutegravir por dia com uma fórmula de dose fixe de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ou fórmula de dose fixe de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). A nível basal, a idade média dos doentes era de 35 anos, 16% eram mulheres, 32 não-caucasianos, 7% estavam co infetados por hepatite C e 4% eram CDC Classe C, e estas características eram semelhantes ente os grupos de tratamento.

O desfecho primário e outros resultados da semana 48 (incluindo desfechos por covariáveis basais chave) para SPRING-2 e SINGLE são mostrados na Tabela 3. Tabela 3 Resposta em SPRING-2 e SINGLE às 48 Semanas (Algoritmo Snapshot, <50 cópias/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg Uma vez por dia + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Duas vezes por dia + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC Uma vez por dia N=414	EFV/TDF/FTC Uma vez por dia N=419
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	88%	85%	88%	81%
Diferença de tratamento*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Não-resposta virológica†	5%	8%	5%	6%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml por covariáveis basais				
Carga Viral Basal (cps/ml)				
≤100.000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ basal (células/mm ³)				
<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%)
NRTI de base				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A

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				
Caucasiana	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-Americana/Africana/Outra	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Idade (anos)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Alteração CD4 mediana da linha basal	230	230	246‡	187‡
* Ajustado para fatos de estratificação basais.				
† Inclui indivíduos que mudaram BR para uma nova classe ou BR alterada não é permitida pelo protocolo ou devido a uma falta de eficácia antes da Semana 48 (apenas para SPRING-2), indivíduos que descontinuara, antes da Semana 48 devido à falta ou perda de eficácia e indivíduos que tem ≥ 50 cópias na janela de 48 semanas.				
‡ A diferença de tratamento médio ajustado era estatisticamente significativa (p<0,001)				

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

Na semana 96, os resultados eram consistentes com aqueles observados na semana 48. No estudo SPRING-2, o dolutegravir era não inferior a raltegravir (supressão viral em 81% vs 76% dos doentes), e apresentava uma alteração mediana na contagem CD4 de 276 vs 264 células/mm³, respetivamente. No estudo SINGLE, o dolutegravir + ABC/3TC era ainda superior a EFV/TDF/FTC (supressão viral em 80% vs 72%, diferença de tratamento de 8,0% (2,3, 13,8), p=0m006, e com uma alteração mediana na contagem CD4 de 325 vs 281 células/ mm³, respetivamente.

Num estudo aberto, randomizado e com controlo ativo, o FLAMINGO (ING114915), 484 indivíduos infetados pelo VIH-1 sem experiência de terapia antirretroviral receberam uma dose de 50 mg de dolutegravir 50 mg uma vez por dia (n=242) ou 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) uma vez por dia (n=242), ambos administrados com ABC/3TC ou TDF/FTC. No ponto basal, a idade média dos doentes era de 34 anos, 15% eram mulheres, 28% não-caucasianos, 10% estavam co infetados por hepatite B e/ou C, e 3% eram de CDC Classe C; estas características eram semelhantes entre os grupos de tratamento. A supressão virológica (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml) no grupo de dolutegravir (90%) era superior ao grupo DRV/r (83%) às 48 semanas. A diferença ajustada na proporção e a IC 95% era de 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025.

Resistência resultante do tratamento em doentes previamente sem tratamento e com falha de terapia

Ao longo de 96 semanas nos estudos SPRING-2 e SINGLE, e ao longo de 48 semanas de terapia no estudo FLAMINGO, não foram observados casos de resistência resultante do tratamento à classe de integrases ou NRTIs nos grupos que continham dolutegravir. Para os grupos comparativos, a mesma falta de resistência resultante do tratamento também o caso de doentes tratados com darunavir/r no estudo FLAMINGO. No estudo SPRING-2, quatro doentes do grupo RAL tiveram falha de tratamento com principais mutações de NRTI e um com resistência a raltegravir; no estudo SINGLE, seis doentes do grupo EFV/TDF/FTC tiveram falha de tratamento com mutações associadas com a resistência NNRTI, e um desenvolveu uma mutação principal de NRTI.

Doentes com falha de tratamento prévia, mas não expostos à classe de integrases

No estudo multicêntrico internacional e duplo cego, o SAILING (ING11762), 719 doentes adultos infetados pelo VIH-1, e com experiência de terapia antirretroviral (TAR), foram aleatorizados e receberam 50 mg de dolutegravir uma vez por dia ou 400 mg de raltegravir duas vezes por dia, sendo que o investigador escolheu um regime de fundo consistindo em até 2 agente (incluindo pelo menos um agente totalmente ativo). No ponto basal, a idade mediana dos doentes era de 43 anos, 32% eram mulheres, 50% eram não-caucasianos, 16% estavam co infetados pela hepatite B e/ou C, e 46% eram da CDC Classe C. Todos os doentes tinham pelo menos duas resistências da classe TAR, e 49% dos indivíduos apresentavam pelo menos 3 resistências da classe TAR no ponto basal.

Os resultados da Semana 48 (incluindo resultados pelas covariâncias basais chave) para o estudo SAILING são indicados na Tabela 4.

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

	Dolutegravir 50 mg 1x dia + BR N=354§	RAL 400 mg 2 x dia + BR N=361§
ARN do VIH-1 <50 cópias/ml	71%	64%
Diferença de tempo ajustada‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Não resposta virológica	20%	28%
ARN do VIH-1 <50 cópias/ml por covariâncias basais		
Carga Viral Basal (cópias/ml)		
≤50.000 cópias/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50.000 cópias/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Valor basal de CD4+ (células/mm ³)		
<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 (72%)
Regime de Fundo		
Pontuação de Suscetibilidade Genotípica* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Pontuação de Suscetibilidade Genotípica * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Uso de DRV no regime de fundo		
Sem uso de DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Uso de DRV com mutações PI primárias	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Uso de DRV sem mutações PI primárias	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sexo		
Masculino	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Feminino	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Raça		

Caucasiana	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-Americana/Africana/Outra	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Idade (anos)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
VIH sub tipo		
B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Outro†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Aumento médio nas células T CD4+ (células/mm ³)	162	153
‡ Ajustados para fatores de estratificação basais.		
§ 4 indivíduos foram excluídos da análise de eficácia devido à integridade de dados num local de estudo		
* A Pontuação de Suscetibilidade Genotípica (GSS) foi definida como o número total de TARs em BR ao qual o isolado viral do indivíduo demonstrou suscetibilidade no ponto basal, com base nos testes de resistência genotípicos.		
†Outros subtipos incluem: Complexo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), e outros <10.		

No estudo SAILING, a supressão virológica (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml) no grupo dos Comprimidos de Dolutegravir (71%) era estatisticamente superior ao grupo raltegravir (64%), na Semana 48 (p=0.03). Estatisticamente, menos indivíduos tiveram falha de terapia com a resistência integrase resultante do tratamento no grupo dos Comprimidos de Dolutegravir (4/354, 1%) em comparação como grupo raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (consulte a secção de Resistência *in vivo* acima para obter mais detalhes).

Doentes com falha de tratamento prévia que incluía um inibidor da integrase (e resistência à classe de integrases)

No estudo multicêntrico, aberto e de braço único, o VIKING-3 (ING112574), doentes adultos infetados pelo VIH-1, com experiência de TAR e falha virológica, e evidências atuais ou históricas de uma resistência a raltegravir e/ou a elvitegravir, receberam Comprimidos de 50 mg de Dolutegravir duas vezes por dia com o atual regime em falha durante 7 dias, mas com fundo de TAR otimizado a partir do Dia 8. O estudo incluiu 183 doentes, 131 com resistência INI no Rastreo e 50 apenas com evidência histórica de resistência (e não no Rastreo). O Raltegravir/elvitegravir faziam parte de um regime atual em falha em 98/183 doentes (parte de terapias prévias falhadas em outros). No ponto basal, a idade mediana dos doentes era de 48 anos, 23% eram mulheres, 29% não-caucasianos, e 20% estavam co infetados com hepatite B e/ou C. O valor basal mediano de CD4+ era de 140 células/mm³, e a duração mediana de uma TAR prévia era de 14 anos, e 56% eram de CDC Classe C. Os indivíduos apresentavam múltiplas resistências da classe TAR no ponto basal: 79% apresentavam ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, e 71% ≥2 principais mutações PI; 62% apresentavam um vírus não-R5.

A alteração média do ponto basal no ARN do VIH no dia 8 (desfecho primário) era de -1,4 log₁₀ cópias/ml (IC 95% - 1,3 – -1,5 log₁₀, p<0,001). A resposta estava associada à via de mutação INI basal, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 Resposta virológica (dia 8) após 7 dias de monoterapia funcional, em doentes com RAL/EVG como parte de um regime atual em falha, VIKING 3

Parâmetros basais	DTG 50 mg 2 x dia N=88*		
	n	Valor Plasmático Médio (SD) de ARN do VIH-1 log ₁₀ c/ml	Mediana
Grupo de mutação IN derivado no ponto basal com RAL/EVG em curso			
Outra mutação primária para que não a Q148H/K/Ra	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutação secundária	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutações secundárias	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Dos 98 a receber RAL/EVG como parte do atual regime em falha, 88 apresentavam mutações primárias INI detetáveis no Ponto Basal e no Dia e um resultado de ARN do VIH-1 no dia 8 para avaliação.			
a Incluindo mutações de resistência IN primárias N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
b Mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Em doentes sem uma mutação primária detetada no ponto basal (N=60) (ou seja o RAL/EVG não fazia parte de uma terapia atual em falha) observou-se uma redução 1,63 log₁₀ na carga viral no dia 8.

Depois da fase de monoterapia funcional, os indivíduos tiveram oportunidade de voltar a otimizar o seu regime de fundo, quando possível. A taxa de resposta global ao longo de 24 semanas de terapia, 69% (126/183), era geralmente mantida ao longo das 48 semanas com 116/183 (63%) dos doentes com um ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml (ITT-E, algoritmo Snapshot). Durante a exclusão de doentes que pararam a terapia devido a razões de não-eficácia, e aqueles com grandes desvios ao protocolo (doseamento incorreto de dolutegravir, toma de co medicação proibida), nomeadamente, “a população de Resultado Virológico (VO)”, as taxas de resposta correspondentes eram de 75% (120/161, semana 24) e 69% (111/160, semana 48).

A resposta era mais baixa quando a mutação Q148 estava presente no ponto basal, e particularmente na presença de ≥ 2 mutações secundárias, Tabela 6. A pontuação de suscetibilidade global (OSS) regime de fundo otimizado (OBR) não estava associada à resposta da Semana 24, nem com a resposta de semana 48.

Tabela 6 Resposta por resistência no ponto basal, VIKING-3. População VO (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, algoritmo Snapshot)

Grupo de Mutação IN Derivado	Semana 24 (N=161)					Semana 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Nenhuma mutação INI primária ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Outra mutação primária que não a Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutação secundária ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 mutações secundárias ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
1 Apenas evidência histórica ou fenotípica de resistência INI.						
2 N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
3 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: resistência genotípica e fenotípica combinada (Monogram Biosciences Net Assessment)						

A alteração mediana na contagem de células CD4+ do valor basal para o estudo VIKING-3, com base nos dados observados, era de 61 células/mm³ na Semana 24 e 110 células/mm³ na Semana 48.

Num estudo duplo cego, controlado por placebo, o VIKING-4 (ING116529), 30 doentes infetados pelo VIH-1, com experiência de TAR e com resistência genotípica primária a INIs no Rastreo, foram aleatorizados para receber 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia ou placebo com o atual regime em falha durante 7 dias, seguinte de uma fase aberta com todos os indivíduos a receber dolutegravir. O desfecho primário no Dia 8 demonstrou que 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia era superior ao placebo, com uma diferença de tratamento média ajustada para a alteração do ponto basal no ARN do VIH no plasma de -1,2 log₁₀ cópias/ml (IC 95% -1,5 - -0,8 log₁₀ cópias/ml, p<0.001). As respostas do dia 8 neste estudo controlado por placebo estavam totalmente de acordo com aquelas observadas no estudo VIKING-3 (não controlado por placebo), incluindo as categoriais basais de resistência à integrase.

População pediátrica

Num estudo aberto e multicêntrico de fase I/II e 48 semanas (P1093/ING112578), os parâmetros farmacocinéticos, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia dos Comprimidos de Dolutegravir vai ser avaliada em regimes combinados em adolescentes infetados pelo VIH-1.

Às 24 semanas, 16 de 23 (70%) adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) tratados com os Comprimidos de Dolutegravir uma vez por dia (35 mg n=4, 50 mg n=19) mais OBR atingiram uma carga viral < 50 cópias/ml. Quatro indivíduos apresentavam falha virológica e nenhum deles apresentava uma resistência INI na altura da falha virológica.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados de estudos com os Comprimidos de Dolutegravir em doentes pediátricos com idades entre 4 semanas e menos de 12 anos, infetados pelo VIH (ver a secção 4.2 para obter informação relativa ao uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de dolutegravir era semelhante entre indivíduos saudáveis e infetados pelo VIH. A variabilidade PK de dolutegravir é baixa a moderada. Em estudos de Fase I em indivíduos saudáveis, os valores CV_b% entre indivíduos de ASC e C_{máx} variavam entre ~20 e 40% e os de C entre 30 a 65%, entre os estudos. A variabilidade PK de dolutegravir entre os indivíduos era de mais alta em doentes infetados pelo VIH do que nos indivíduos saudáveis. A variabilidade dentro de indivíduos (CV_w%) é mais baixa que a variabilidade entre os indivíduos.

Absorção

O Dolutegravir é rapidamente absorvido após a absorção oral, com um T_{máx} mediano de 2 a 3 horas após a administração da dose para a formulação de comprimidos.

A comida aumentava a extensão e diminuía a taxa de absorção de dolutegravir. A biodisponibilidade de dolutegravir depende do conteúdo da refeição: as refeições com baixo, moderado e alto conteúdo de gordura aumentavam a ASC(0-∞) de dolutegravir em 33%, 41%, e 66%, e aumentava a C_{máx} em 46%, 52%, e 67%, e prolongava o T_{máx} para 3, 4, e 5 horas em comparação com as 2 horas em jejum, respetivamente.

Estes aumentos podem ser clinicamente relevantes na presença de certas resistências da classe de integrases. Consequentemente, recomenda-se que os Comprimidos de Dolutegravir sejam tomados com comida por doentes infetados pelo VIH e com uma resistência da classe das integrases (ver secção 4.2).

Ainda não foi estabelecida a biodisponibilidade absoluta do dolutegravir.

Distribuição

O Dolutegravir encontra-se altamente ligado (>99%) a proteínas plasmáticas humanas, com base em dados *in vitro*. O volume aparente de distribuição é de 17 L a 20 L em doentes infetados pelo VIH, com base na análise farmacocinética da população. A ligação de dolutegravir a proteínas plasmáticas é independente da concentração de dolutegravir. As taxas totais de concentrações de radioatividade relacionada ao fármaco no sangue e plasma variavam em média entre 0,441 e 0,535, indicando uma associação mínima de radioatividade com os componentes celulares sanguíneos. A fração não ligada de dolutegravir no plasma aumenta com baixos níveis de albumina sérica (<35 g/l) tal como foi observado em indivíduos com uma insuficiência hepática moderada.

O Dolutegravir encontra-se presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 13 indivíduos sem experiência de tratamento, num regime estável de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração de dolutegravir no LCR era em média de 18 ng/ml (em comparação com a concentração plasmática não ligada, e acima do IC₅₀).

O Dolutegravir está presente no trato genital feminino e masculino. A ASC no fluido cérvico-vaginal, no tecido cervical e no tecido vaginal era 6-10% daquela no plasma correspondente em estado estacionário. A ASC no sémen era de 7% e de 17% no tecido rectal daquele no plasma correspondente em estado estacionário.

Biotransformação

O Dolutegravir é principalmente metabolizado pela glucoronidação através UGT1A1, com um menor componente CYP3A. O Dolutegravir é o composto circulante predominante no plasma; a eliminação renal da substância ativa inalterada é baixa (< 1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total é excretada na forma inalterada nas fezes. Não se sabe se tudo isto ou parte disso deve-se à substância ativa não absorvida ou excreção biliar do conjugado glucoronado, o qual pode ser adicionalmente metabolizado para formar o composto original no lúmen do intestino. Trinta e dois por cento da dose oral total é excretada na urina, representada pelo glucoronóide de dolutegravir (18,9% da dose total), metabolito N-desalquilado (3,6% da dose total), e um metabolito formado pela oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total).

Interações medicamentosas

In vitro, o dolutegravir não demonstrou uma inibição direta ou fraca (IC₅₀>50 μM) das enzimas do citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou os transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induz a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de produtos medicinais substratos de principais enzimas ou transportadores (ver secção 4.5).

In vitro, o dolutegravir não era substrato de OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1 humanas.

Eliminação

O Dolutegravir apresentam uma semi-vida termina de ~14 horas. A depuração oral aparente (CL/F) é aproximadamente 1 L/hora em doentes infetados pelo VIH, com base na análise da farmacocinética da população.

Linearidade/não linearidade. A linearidade da farmacocinética de dolutegravir é dependente da dose e formulação. Após a administração oral de formulações de comprimidos, em geral, o dolutegravir exibia farmacocinética não linear com aumentos abaixo daqueles proporcionais à dose com exposição plasmática de 2 a 100 mg; contudo o aumento na exposição a dolutegravir parece ser proporcional à dose entre 25 mg e 50 mg para a formulação de comprimidos. Com a dose de 50 mg duas vezes por dia, a exposição acima de 24 horas era aproximadamente duplicada em comparação com a dose de 50 mg uma vez por dia.

Relações Farmacocinéticas/Farmacodinâmicas

Num ensaio aleatorizado com uma gama de doses, doentes infetados pelo VIH-1 e tratados com uma monoterapia de dolutegravir (ING111521) demonstraram uma atividade antiviral rápida e dependente da dose, com uma diminuição média no ARN do VIH-1 de 2,5 log₁₀ no dia 11 para a dose de 50 mg. Esta resposta antiviral foi mantida durante 3 a 4 dias após a última dose, no grupo de 50 mg.

Populações especiais de doentes

Crianças

A farmacocinética de dolutegravir em 10 adolescentes infetados pelo VIH-1 e com experiência de tratamento antirretroviral (12 a < 18 anos de idade) demonstrou que os a dose de 50 mg dos Comprimidos de Dolutegravir uma vez por dia resultou numa exposição a dolutegravir comparável a aquela observada em adultos que receberam 50 mg dos Comprimidos de Dolutegravir, oralmente e uma vez por dia.

Idosos

A análise da farmacocinética de população de dolutegravir com o uso de dados de adultos infetados pelo VIH-1 demonstrou que não havia um efeito clinicamente relevante da idade na exposição a dolutegravir.

São limitados os dados farmacocinéticos de dolutegravir em indivíduos com > 65 anos de idade.

Insuficiência renal

A depuração renal da substância ativa inalterada é a menor via para a eliminação de dolutegravir. Um estudo da farmacocinética de dolutegravir foi realizado em indivíduos com uma insuficiência renal grave (CL_{cr} <30 ml/min) com controlos saudáveis correspondentes. A exposição a dolutegravir diminuía em aproximadamente 40% em indivíduos com uma insuficiência renal grave. Desconhece-se o mecanismo desta diminuição. Não se considera necessário ajustar a dose de doentes com uma insuficiência renal. Os comprimidos de Dolutegravir não foram estudados em doentes tratados com diálise.

Insuficiência hepática

O Dolutegravir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Uma dose única de 50 mg de dolutegravir foi administrada a 8 indivíduos com uma insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B) e a 8 controlos adultos saudáveis correspondentes. Apesar da concentração total de dolutegravir no plasma ser semelhante, foi observado um aumento de 1,5 a 2 vezes na exposição não ligada de dolutegravir em indivíduos com uma insuficiência hepática moderada, em comparação com controlos saudáveis. Não se considera necessário ajustar a dose de doentes com uma insuficiência hepática ligeira a moderada. Ainda não foi estudado o efeito de uma insuficiência hepática grave na farmacocinética dos Comprimidos de Dolutegravir.

Polimorfismos em enzimas metabolizadoras de fármacos

Não existe evidência do facto dos polimorfismos comuns em enzimas metabolizadoras de fármacos alterarem a farmacocinética de dolutegravir a uma extensão clínica significativa. Numa meta-análise com o uso de amostras de farmacogenómica recolhidas em estudos clínicos de indivíduos saudáveis, os indivíduos com genótipo UGT1A1 (n=7) que confere um baixo metabolismo de dolutegravir apresentavam uma depuração de dolutegravir 32% mais baixa em uma ASC 46% mais alta em comparação com os indivíduos com genótipos associados com um metabolismo normal via UGT1A1 (n=41).

Sexo

As análises PK de população com o uso de dados farmacocinéticos agregados de ensaios de adultos de fase IIb e fase III não revelaram efeitos clinicamente relevantes relacionados ao sexo na exposição a dolutegravir.

Raça

As análises PK de população com o uso de dados farmacocinéticos agregados de ensaios de adultos de fase IIb e fase III não revelaram efeitos clinicamente relevantes relacionados à raça na exposição a dolutegravir. A farmacocinética de Dolutegravir após a administração de uma dose oral única em indivíduos Japoneses parecem ser semelhantes, nos parâmetros observados, parece ser semelhante a aquela de indivíduos da América Ocidental.

Co infeção com Hepatite B ou C

As análises PK de população indicaram que a co infeção pela hepatite B não teve um efeito clínico relevante na exposição a dolutegravir. Existem dados limitados relativos a indivíduos co infetados pela hepatite B.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do Comprimido:

Manitol, Celulose Microcristalina, Povidona, Amido Glicolato de Sódio, Fumarato Sódico de Estearil.

Película:

Álcool Polivinílico, Macrogol 3350, Dióxido de titânio, Talco, Óxido de ferro vermelho.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Por favor consulte o exterior da embalagem para visualizar o prazo de validade.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30°C. Conservar na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente HDPE com 30 & 90 comprimidos.

6.6 Instruções de uso e manipulação

Nenhum requisito especial.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricados por:

Aurobindo Pharma Limited

Unit-VII, SEZ, TSIC, Plot. No. S1,

S.No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P and 458/P,

Green Industrial Park, Polepally Village,

Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,

Telangana State, India.

8. DATA DE PREPARAÇÃO DO TEXTO: 11.04.2017

NDC 65862-961-30

NDC 65862-961-90

Botswana Reg. No.: BOT1803253 S2

Tanzania Reg. No.: TZ17H0103

NAFDAC Reg. No.: B4-980

Zambia Reg.No.:127/088

Rwanda Reg.No.: 0305/Rwanda FDA/2019

Moçambique Reg No.: J5743

POM

NS2

**FOLHETO INFORMATIVO: Informação para o doente Em Português
“COMPRIMIDOS de 50 mg de DOLUTEGRAVIR”**

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

19. O que são os Comprimidos de Dolutegravir e para o que são utilizados
20. O que precisa de saber antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir
21. Como tomar os Comprimidos de Dolutegravir
22. Efeitos secundários possíveis
23. Como conservar os Comprimidos de Dolutegravir
24. Outras informações

Comprimidos de Dolutegravir

Os Comprimidos de Dolutegravir contêm a substância ativa dolutegravir. O Dolutegravir pertence ao grupo de medicamentos antirretrovirais designados por *inibidores da integrase (INIs)*.

Os Comprimidos de Dolutegravir são utilizados para tratar a **infecção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana)** em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade.

Os Comprimidos de Dolutegravir não curam a infecção pelo VIH; estes reduzem a quantidade de vírus no seu corpo, e mantêm este a um nível baixo. Consequentemente, este medicamento também aumenta a contagem de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos, que são importantes em ajudar o seu corpo a combater a infecção.

Nem todos respondem ao tratamento com os Comprimidos de Dolutegravir da mesma forma. O seu médico vai monitorizar a eficácia do seu tratamento.

Os Comprimidos de Dolutegravir são sempre utilizados juntamente com outros medicamentos antirretrovirais (*terapia combinada*). Para controlar a sua infecção pelo VIH, e para evitar que a sua doença se agrave, deve continuar a tomar todos os medicamentos prescritos, a não ser que o seu médico peça para parar de tomar algum medicamento.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado para os **comprimidos de Dolutegravir** é: Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Os **Comprimidos de Dolutegravir** são fabricados por:

Aurobindo Pharma Limited

Unit-VII, SEZ, TSIC, Plot. No. S1,
S.No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P and 458/P,
Green Industrial Park, Polepally Village,
Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Telangana State, India.

1. O que são os Comprimidos de Dolutegravir e para o que são utilizados

Os Comprimidos de Dolutegravir contêm a substância ativa dolutegravir. O Dolutegravir pertence ao grupo de medicamentos antirretrovirais designados por *inibidores da integrase (INIs)*.

Os Comprimidos de Dolutegravir são utilizados para tratar a **infecção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana)** em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade.

Os Comprimidos de Dolutegravir não curam a infecção pelo VIH; estes reduzem a quantidade de vírus no seu corpo, e mantêm este a um nível baixo. Consequentemente, este medicamento também aumenta a contagem de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos, que são importantes em ajudar o seu corpo a combater a infecção.

Nem todos respondem ao tratamento com os Comprimidos de Dolutegravir da mesma forma. O seu médico vai monitorizar a eficácia do seu tratamento.

Os Comprimidos de Dolutegravir são sempre utilizados juntamente com outros medicamentos antirretrovirais (*terapia combinada*). Para controlar a sua infecção pelo VIH, e para evitar que a sua doença se agrave, deve continuar a tomar todos os medicamentos prescritos, a não ser que o seu médico peça para parar de tomar algum medicamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir

Não deve tomar os Comprimidos de Dolutegravir:

- Caso seja alérgico a dolutegravir ou a qualquer um dos ingredientes deste medicamento (listados na secção 6).
 - Caso também esteja a tomar o medicamento dofetilida (para tratar condições cardíacas).
- Caso pense que algum destes casos se aplica a si, informe o seu médico.

Advertências e precauções

Esteja atento a sintomas importantes

Algumas pessoas que estejam a tomar medicamentos para a infeção pelo VIH podem desenvolver outras condições, as quais podem ser graves. Estas incluem:

- sintomas de infeções e inflamação
- dor de articulação, rigidez e problemas ósseos

Deve saber os sinais e sintomas importantes, para estar atento a estes quando estiver a tomar os Comprimidos de Dolutegravir.

→ **Leia a informação “Outros efeitos secundários possíveis’ na Secção 4 deste folheto.**

Proteja outras pessoas

A infeção pelo VIH é transmitida pelo contacto sexual com alguém infetado, ou via transferência de sangue infetado (por exemplo, via partilha agulhas de injeção). Pode ainda transmitir o VIH enquanto estiver a tomar este medicamento, apesar do risco ser mais baixo com uma terapia antirretroviral eficaz. Fale com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar infetar outras pessoas.

Crianças

Não deve administrar este medicamento a crianças com menos de 12 anos de idade, com um peso inferior a 40 kg ou com uma infeção pelo VIH resistente a outros medicamentos semelhantes aos Comprimidos de Dolutegravir. Ainda não foi estudado o uso dos Comprimidos de Dolutegravir em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e os Comprimidos de Dolutegravir

Informe o seu médico caso esteja a tomar, recentemente tomou ou planeia tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos de ervanárias e outros medicamentos de venda livre.

Não deve tomar os Comprimidos de Dolutegravir com o seguinte medicamento:

- dofetilida, utilizado para tratar de **condições cardíacas**.

Alguns medicamentos podem afetar como os Comprimidos de Dolutegravir funcionam, ou fazer com que seja mais provável ter efeitos secundários. Os Comprimidos de Dolutegravir também podem afetar a forma como funcionam certos medicamentos.

Informe o seu médico caso esteja a tomar qualquer um dos medicamentos *na seguinte lista*:

- Metformina, para tratar **diabetes**
- Medicamentos designados por **antiácidos**, para tratar a **indigestão e azia**. **Não deve tomar um antiácido** durante 6 horas antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir, ou pelo menos 2 horas depois de os tomar (*Ver também a Secção 3*)
- Suplementos de cálcio, suplementos de ferro e multivitamínicos. **Não deve tomar suplementos de cálcio, suplemento de ferro ou um multivitamínico** durante 6 horas antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir, ou pelo menos 2 horas depois os tomar (*Ver também a Secção 3*)
- Etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, para tratar a **infecção pelo VIH**
- Rifampicina, para tratar a tuberculose (TB) e outras **infeções bacterianas**
- Fenitoína e fenobarbital, para tratar a **epilepsia**
- Oxcarbamazepina e carbamazepina, para tratar a **epilepsia** ou o **distúrbio bipolar**
- **Erva de São João** (*Hypericum perforatum*), um remédio à base de plantas para tratar a **depressão**.
→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** caso esteja a tomar algum destes. O seu médico pode decidir ajustar a sua dose ou verificar se necessita de exames de rotina extra.

Gravidez

Caso esteja grávida, ou ficar grávida ou planeia ter um bebé:

→ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar os Comprimidos de Dolutegravir.

Amamentação

As mulheres que sejam VIH-positivas não devem amamentar uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Não se sabe se os ingredientes dos Comprimidos de Dolutegravir passam para

o seu leite materno.

Caso esteja a amamentar, ou pensar em vir a amamentar:

→ **Fale imediatamente com o seu médico.**

Condução e utilização de máquinas

Os Comprimidos de Dolutegravir podem fazer com que tenha tonturas ou outros efeitos secundários que alteram o seu estado de alerta.

→ Não deve conduzir ou utilizar máquinas, a não ser que tenha a certeza de não estar afetado.

3. Como tomar os Comprimidos de Dolutegravir

Deve sempre tomar este medicamento exatamente de acordo com as indicações do seu médico. Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.

• A dose habitual é de um comprimido de 50 mg **uma vez por dia**; caso esteja a tomar **certos medicamentos** (ver secção 2, no início deste folheto), a dose é de um comprimido de 50 mg **duas vezes por dia**; ou

• **Para o tratamento do VIH que é resistente** a outros medicamentos semelhantes aos Comprimidos de Dolutegravir, a dose habitual dos Comprimidos de Dolutegravir é de um comprimido de 50 mg, **duas vezes por dia**.

O seu médico vai decidir a dose correta dos Comprimidos de Dolutegravir para si.

Deve engolir o comprimido com uma pequena quantidade de líquido. Os Comprimidos de Dolutegravir podem ser tomados com ou sem comida.

Em caso dos Comprimidos de Dolutegravir serem tomados duas vezes por dia, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar estes com comida.

Uso em crianças e adolescentes

As crianças e adolescentes com idades entre os 12 e 17 anos e com um peso de pelo menos 40 kg podem tomar a dose de adultos de um comprimido (50 mg), uma vez por dia. Os Comprimidos de Dolutegravir não devem ser administrados a crianças e adolescentes com uma **infecção pelo VIH resistente** a outros medicamentos semelhantes aos Comprimidos de Dolutegravir.

Medicamentos antiácidos

Os antiácidos, utilizados para tratar a ingestão e azia, podem evitar a absorção dos Comprimidos de Dolutegravir pelo seu corpo e torná-los menos eficazes.

Não deve tomar um antiácido durante 6 horas antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir, ou pelo menos durante 2 horas depois de os tomar. Outros medicamentos redutores de ácidos tais como a ranitidina e omeprazol podem ser tomados ao mesmo tempo que os Comprimidos de Dolutegravir.

→ Fale com o seu médico para obter mais conselhos sobre como tomar os medicamentos redutores de ácido com os Comprimidos de Dolutegravir.

Suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitamínicos

Os suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitamínicos podem evitar que os Comprimidos de Dolutegravir sejam absorvidos no seu corpo e torna-os menos eficazes.

Não deve tomar um suplemento de cálcio, suplemento de ferro ou multivitamínico durante 6 horas antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir, ou pelo menos durante 2 horas depois os tomar.

→ Fale com o seu médico para obter mais conselhos sobre a toma dos suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitamínicos com os Comprimidos de Dolutegravir.

Caso tome uma quantidade excessiva dos Comprimidos de Dolutegravir

Caso tome uma quantidade excessiva dos Comprimidos de Dolutegravir, **contacte o seu médico ou farmacêutico para obter conselhos**. Caso seja possível, mostre a embalagem dos Comprimidos de Dolutegravir.

Caso se esqueça de tomar os Comprimidos de Dolutegravir

Caso se esqueça de uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se a próxima dose for dentro de 4 horas, deixe a dose que se esquece e toma a próxima dose à hora habitual. De seguida, deve continuar com a posologia habitual.

→ **Não deve tomar uma dose dupla** para compensar uma dose esquecida.

Não deve parar de tomar os Comprimidos de Dolutegravir sem os conselhos do seu médico

Deve tomar os Comprimidos de Dolutegravir durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não deve parar de os tomar, a não ser tal seja aconselhado pelo médico.

Caso ainda tenha questões sobre o uso deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, mas nem todos os têm.

Quando está a ser tratado para o VIH, pode ser difícil dizer se um sintoma é um efeito secundários dos Comprimidos de Dolutegravir ou dos outros medicamentos que esteja a tomar, ou se é um efeito da doença pelo VIH em si. **Por**

esta razão, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.

Reações alérgicas

Estas são poucos comuns em pessoas a tomar os Comprimidos de Dolutegravir. Os sinais incluem:

- Erupção cutânea
- Uma alta temperatura (*febre*)
- Falta de energia (*fadiga*)
- Inchaço, por vezes na cara ou boca (*angioedema*), o qual causa dificuldade em respirar
- Dores musculares ou nas articulações.

→ **Consulte imediatamente um médico.** O seu médico pode decidir fazer testes ao seu fígado, rins ou sangue, e pode dizer-lhe para parar de tomar os Comprimidos de Dolutegravir.

Efeitos secundários muito comuns

Estes podem afetar **mais de 1 em 10 pessoas**:

- Dores de cabeça
- Diarreia
- Sensação de estar doente (*náuseas*).

Efeitos secundários comuns

Estes podem afetar **até 1 em 10 pessoas**:

- Erupção cutânea
- Comichão (*prurido*)
- Sentir-se doente (*vómitos*)
- Dor de estômago (*dor abdominal*)
- Desconforto no estômago (*abdominal*)
- Insónias
- Tonturas
- Sonhos anormais
- Depressão (sensação de uma tristeza profunda e indignidade)
- Falta de energia (*fadiga*)
- Flatulência
- Aumento nos níveis de enzimas hepáticas
- Aumento no nível de enzimas produzidas nos músculos (*creatina fosfoquinase*).

Efeitos secundários pouco comuns

Estes podem afetar **até 1 em 100 pessoas**:

- Inflamação do fígado (*hepatite*)
- Pensamentos e comportamentos suicidas (particularmente em doentes que já sofreram antes de depressão ou problemas de saúde mental)

Caso tenha algum efeito secundário

→ **Fale com o seu médico.** Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não listados neste folheto.

Outros efeitos secundários possíveis

As pessoas tratadas com uma terapia combinada para VIH podem ter outros efeitos secundários.

Sintomas de infeção e inflamação

As pessoas com uma infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm um sistema imunitário fraco, e têm uma maior probabilidade de desenvolver infeções graves (*infeções oportunistas*). Tais infeções podem ter sido “silenciosas” e não detetadas por um sistema imunitário fraco antes do início do tratamento. Depois de começar o tratamento, o sistema imunitário fica mais forte, e pode atacar as infeções, o qual causa sintomas de uma infeção ou inflamação. Os sintomas geralmente incluem **febre**, para além de alguns dos seguintes:

- Dores de cabeça
- Dores no estômago
- Dificuldade em respirar

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário fica mais forte, este também pode vir a atacar tecido corporal saudável (*doenças autoimune*). Podem desenvolver-se sintomas de uma doença autoimune vários meses depois de começar a tomar o medicamento para tratar a sua infeção pelo VIH. Os sintomas podem incluir:

- Palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremores
- Hiperatividade (inquietação e movimento excessivo)
- Fraqueza a começar nas mãos e pés, evoluindo para o tronco do corpo.

Caso tenha quaisquer sintomas de uma infeção e inflamação ou reparar em qualquer um dos sintomas acima:

→ **Informe imediatamente o seu médico.** Não deve tomar outros medi-

camentos para a infecção sem o conselho do seu médico.

Dor nas articulações, rigidez e problemas ósseos

Algumas pessoas a tomar a terapia combinada para o VIH desenvolvem uma condição designada por *osteonecrose*. Com esta condição, partes do tecido ósseo morrem devido a um reduzido fornecimento de sangue aos ossos. As pessoas poderão ter maior probabilidade de ter esta condição:

- Caso tenham estado a tomar uma terapia combinada durante um longo período de tempo
- Caso também estejam a tomar medicamentos anti-inflamatórios designados por corticoesteróides
- Caso bebam álcool
- Caso os seus sistemas imunitários estejam muito fracos
- Caso tenham excesso de peso.

Os sinais de uma osteonecrose incluem:

- Rigidez das articulações
- Dores nas articulações (especialmente na anca, nos joelhos ou nos ombros)
- Dificuldade em movimentar-se.

Caso repare em qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

5. Como conservar os Comprimidos de Dolutegravir

Deve manter este medicamento fora da vista e do alcance de crianças.

Não deve utilizar este medicamento após o prazo de validade indicado após VAL na embalagem e no frasco.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Não deve eliminar quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Fale com o seu farmacêutico para saber como eliminar os medicamentos que já não necessita. Estas medidas vão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

O que contém os Comprimidos de Dolutegravir

- A substância ativa é dolutegravir. Cada comprimido contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir.
- Os outros ingredientes do comprimido incluem Manitol, Celulose Microcristalina, Povidona, Amido Glicolato de Sódio, Fumarato Sódico de Estearil.
- Os outros ingredientes do revestimento do comprimido incluem o Álcool Polivinílico, Macrogol 3350, Dióxido de titânio, Talco, Óxido de ferro vermelho.

Qual o aspeto dos Comprimidos de Dolutegravir e qual o conteúdo da embalagem

Os Comprimidos de Dolutegravir são comprimidos redondos, biconvexos, revestidos por película, de cor castanho-avermelhado, com 'T over 50' gravado de um lado e planos do outro lado.

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos com 30 & 90 comprimidos.

Comunicação de efeitos secundários

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

“Caso repare em efeitos secundários com o uso deste fármaco, por favor informe-os imediatamente via a internet para o seguinte endereço e-mail: pharmacovigilance@aurobindo.com”.