

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película  
Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película  
Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir.

### Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir.

### Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 10 mg contém 1 mg de sódio.

Cada comprimido de 25 mg contém 2 mg de sódio.

Cada comprimido de 50 mg contém 4 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos, redondos, brancos, com aproximadamente 6 mm de diâmetro e gravados com 'SV 572' de um dos lados e '10' no outro.

### Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos, redondos, amarelo-claros, com aproximadamente 7 mm de diâmetro e gravados com 'SV 572' de um dos lados e '25' no outro.

### Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tivicay é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade infetados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

## Posologia

### *Adultos*

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

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

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

A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg (um comprimido) duas vezes por dia.

Na presença de resistência documentada que inclua Q148+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, os modelos sugerem que possa ser considerada uma dose mais elevada em doentes com opções terapêuticas limitadas (menos do que dois agentes ativos) devido à resistência multiclasse avançada (ver secção 5.2).

A decisão de utilizar dolutegravir nestes doentes deve ser baseada no padrão de resistência à integrase (ver secção 5.1).

### *Adolescentes com 12 ou mais anos de idade*

Em adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade e com peso igual ou superior a 40 kg) infetados por VIH-1 sem resistência à classe das integrases, a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg uma vez por dia. Na presença de resistência a inibidores da integrase, a informação existente é insuficiente para recomendar uma dose de dolutegravir em adolescentes.

### *Crianças de 6 a menos de 12 anos de idade*

Em doentes infetados com VIH-1 sem resistência à classe das integrases, a dose recomendada de dolutegravir em crianças (6 a menos de 12 anos de idade e com peso igual ou superior a 15 kg) é determinada de acordo com o peso da criança. Na presença de resistência a inibidores da integrase, a informação existente é insuficiente para recomendar uma dose de dolutegravir em crianças. As recomendações da dose de acordo com o peso são apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1 Recomendações da dose pediátrica**

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dose</b>
15 a menos de 20	20 mg uma vez por dia (Tomada como dois comprimidos de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg uma vez por dia
30 a menos de 40	35 mg uma vez por dia (Tomada como um comprimido de 25 mg e um de 10 mg)
40 ou superior	50 mg uma vez por dia

Deve ser seguida a recomendação específica da dosagem para os comprimidos de 10 mg, tal como descrita na Tabela 1. Assim, a dose de 50 mg uma vez por dia não deve ser dada como cinco comprimidos de 10 mg (ver secção 5.2).

### *Doses esquecidas*

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

### *Idosos*

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

### *Compromisso renal*

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

### *Compromisso hepático*

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

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de dolutegravir em crianças com menos de 6 anos de idade ou com peso inferior a 15 kg não foram ainda estabelecidas. Na presença de resistência aos inibidores da integrase, os dados são insuficientes para recomendar uma dose de dolutegravir em crianças e adolescentes. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

## Modo de administração

Via oral.

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

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tivicay não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do transportador de cationes orgânicos 2 (OCT2), incluindo entre outros, a fampridina (também conhecida como dalfampridina; ver secção 4.5).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

### Resistência à classe das integrases de preocupação particular

A decisão de utilizar dolutegravir na presença de resistência à classe das integrases deve ter em consideração que a atividade de dolutegravir é consideravelmente comprometida para estirpes víricas que incluam a mutação Q148+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver secção 5.1). É incerto em que medida dolutegravir proporciona uma eficácia acrescida na presença de tal resistência à classe das integrases (ver secção 5.2).

## Reações de hipersensibilidade

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

## Síndrome de Reativação Imunológica

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

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

## Infeções oportunistas

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

## Interações medicamentosas

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

Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina (ver secção 4.5). A metformina é eliminada por via renal e, por esse motivo, é importante monitorizar a função renal quando existe tratamento concomitante com dolutegravir. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada.

## Osteonecrose

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

## Peso e parâmetros metabólicos

Poderá ocorrer um aumento de peso e dos níveis dos lípidos e da glucose durante a terapêutica antiretroviral. Tais alterações podem estar em parte relacionadas com o controlo da doença e estilo de vida. Para os lípidos, existe evidência de ser efeito do tratamento nalguns casos, quanto ao aumento de peso não há forte evidência que o relacione com qualquer tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose sanguíneos deverá utilizar-se a referência das orientações estabelecidas na terapêutica do VIH. As alterações lipídicas devem ser geridas como clinicamente apropriado.

## Lamivudina e dolutegravir

O regime duplo de 50 mg por dia de dolutegravir e 300 mg por dia de lamivudina foi investigado em dois grandes estudos aleatorizados e com ocultação, GEMINI 1 e GEMINI 2 (ver secção 5.1). Este regime apenas é indicado para o tratamento da infeção por VIH-1, onde não se conhece nem se suspeita de resistência à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros agentes na farmacocinética de dolutegravir

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

Dolutegravir é eliminado maioritariamente através de metabolização pela UGT1A1. Dolutegravir é também um substrato das UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP; assim, medicamentos que induzam estas enzimas podem reduzir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 2). A administração concomitante de dolutegravir e outros medicamentos que inibam estas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir (ver Tabela 2).

A absorção de dolutegravir é reduzida por certos agentes antiácidos (ver Tabela 2).

### Efeito de dolutegravir na farmacocinética de outros fármacos

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

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

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

As interações teóricas e estabelecidas com antirretrovíricos selecionados e com medicamentos não antirretrovíricos estão listadas na Tabela 2.

#### Tabela de interações

As interações entre dolutegravir e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 2 (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração versus curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “C<sub>max</sub>”, concentração no final do intervalo entre as doses como “C<sub>τ</sub>”).

**Tabela 2: Interações Medicamentosas**

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas a administração concomitante
<b>Fármacos antivíricos VIH-1</b>		
<i>Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Etravirina sem inibidores da protease potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A etravirina sem inibidores da protease potenciados reduziu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com etravirina sem inibidores da protease potenciados. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Dolutegravir não deve ser utilizado com etravirina sem administração concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir em doentes resistentes a INI (ver mais abaixo na tabela).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  LPV ↔ RTV ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  DRV ↔ RTV ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (controlos históricos) (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com efavirenz. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Na presença de resistência à classe das integrases devem ser consideradas combinações alternativas que não incluam efavirenz (ver secção 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução é esperada uma redução da exposição idêntica à observada com efavirenz)	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com nevirapina. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Na presença de resistência à classe das integrases devem ser consideradas combinações alternativas que não incluam nevirapina (ver secção 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22%  Rilpivirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.



<i>Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Inibidores da Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (controles históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.  Devido à inexistência de dados, Tivicay não deve ser administrado em doses superiores a 50 mg duas vezes por dia quando em combinação com atazanavir (ver secção 5.2).
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.  Devido à inexistência de dados, Tivicay não deve ser administrado em doses superiores a 50 mg duas vezes por dia quando em combinação com atazanavir (ver secção 5.2).
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com tipranavir/ritonavir. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Na presença de resistência à classe das integrases esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Na ausência de resistência à classe das integrases, não é necessário ajuste de dose. Na presença de resistência à classe das integrases devem ser consideradas combinações alternativas que não incluam fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Não é necessário ajuste de dose.
<b>Outros Fármacos Antivíricos</b>		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29%	Daclatasvir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir numa extensão clinicamente relevante. Dolutegravir não alterou a concentração

	$C_{\tau} \uparrow 45\%$ Daclatasvir ↔	plasmática de daclatasvir. Não é necessário ajuste de dose.
<b>Outros fármacos</b>		
<i>Bloqueadores dos canais de potássio</i>		
Fampridina (também conhecida como dalfampridina)	Fampridina ↑	A administração concomitante de dolutegravir tem potencial para causar convulsões devido à elevação das concentrações plasmáticas de fampridina por inibição do transportador de OCT2; a administração concomitante não foi estudada. A administração concomitante de fampridina e dolutegravir é contraindicada.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% $C_{max}$ ↓ 33% $C_{\tau}$ ↓ 73%	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com carbamazepina. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Em doentes resistentes a INI, sempre que possível, devem ser utilizadas alternativas à carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A é esperada uma redução, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com estes indutores metabólicos. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Em doentes resistentes a INI, sempre que possível, devem ser utilizadas combinações alternativas que não incluam estes indutores metabólicos.
<i>Fármacos antifúngicos azólicos</i>		
Cetoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose. Com base em dados de outros inibidores da CYP3A4, não se espera um aumento acentuado.
<i>Produtos à base de plantas</i>		
Erva de S. João	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A é esperada uma redução, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com erva de S. João. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Em doentes resistentes a INI, sempre que possível, devem ser utilizadas combinações alternativas que não incluam erva de S. João.
<i>Antiácidos e suplementos</i>		
Antiácidos com alumínio/magnésio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% $C_{max}$ ↓ 72% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os antiácidos com alumínio/magnésio devem ser tomados bem separados no tempo da administração de dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de cálcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% $C_{max}$ ↓ 37% $C_{24}$ ↓ 39%	Os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas devem ser tomados bem separados no tempo da administração de dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas

	(Ligação do complexo a iões polivalentes)	antes).
Suplementos de ferro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
Multivitaminas	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg uma vez por dia: Metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia: Metformina AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Em doentes com compromisso renal moderado deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando administrada concomitantemente com dolutegravir, por causa do risco aumentado de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado devido ao aumento da concentração de metformina (ver secção 4.4).
<i>Antituberculosos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir em adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina na ausência de resistência à classe das integrases. Em doentes pediátricos a dose de uma vez por dia baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Na presença de resistência à classe das integrases esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%	Dolutegravir não teve qualquer efeito farmacodinâmico na Hormona Luteinizante (LH), na Hormona Estimulante do Foliculo (FSH) e na progesterona. Não é necessário ajuste de dose dos

	NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	contracetivos orais quando administrados concomitantemente com dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%	Não é necessário ajuste de dose de qualquer um dos fármacos.

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar (WOCBP) devem ser aconselhadas sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural com dolutegravir (ver abaixo), incluindo considerar métodos contraceptivos eficazes

Se uma mulher planejar engravidar, os benefícios e os riscos de continuar o tratamento com dolutegravir deverão ser discutidos com a doente.

### Gravidez

A experiência em humanos de um estudo observacional após nascimento no Botswana mostrou um pequeno aumento de defeitos no tubo neural; 7 casos em 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) em mulheres a tomar regimes terapêuticos contendo dolutegravir no momento da concepção, em comparação com 21 casos em 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) em mulheres expostas a regimes de tratamento sem dolutegravir no momento da concepção.

A incidência de defeitos do tubo neural na população em geral varia entre 0,5 e 1 casos por cada 1000 nados-vivos (0,05-0,1). A maioria dos defeitos do tubo neural ocorre durante as 4 primeiras semanas do desenvolvimento embrionário após concepção (aproximadamente 6 semanas após o último período menstrual). Se for confirmada gravidez durante o primeiro trimestre sob terapêutica com dolutegravir, deverá discutir-se com a doente os benefícios e os riscos de continuar com dolutegravir *versus* mudar para outro regime antiretroviral tomando em consideração a idade gestacional e o período crítico de desenvolvimento de defeitos do tubo neural.

A análise de dados provenientes do Registo de Gravidez Antiretroviral não indicia um aumento do risco de defeitos *major* em mais de 600 mulheres expostas ao dolutegravir durante a gravidez mas é insuficiente à data para avaliar o risco de defeitos do tubo neural.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, não foram detectadas consequências adversas no desenvolvimento, incluindo defeitos do tubo neural (ver secção 5.3). O dolutegravir mostrou atravessar a placenta em animais.

Mais de 1000 casos de exposição a dolutegravir no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não evidenciam aumento do risco de toxicidade fetal/neonatal. O dolutegravir poderá ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez quando os benefícios esperados são superiores ao potencial risco para o feto.

## Amamentação

O dolutegravir é excretado no leite humano em pequena quantidade. A informação sobre os efeitos do dolutegravir no recém-nascido/lactente é insuficiente.

## Fertilidade

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com dolutegravir. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de dolutegravir devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais grave, observada num doente em particular, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves (ver secção 4.4). As reações adversas emergentes ao tratamento mais frequentemente observadas foram náuseas (13%), diarreia (18%) e cefaleia (13%).

#### Lista tabelar de reações adversas

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

**Tabela 3: Reações Adversas**

<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Pouco frequente	Hipersensibilidade (ver secção 4.4)
	Pouco frequente	Síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4)**
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequente	Insónia
	Frequente	Sonhos anormais
	Frequente	Depressão
	Frequente	Ansiedade
	Pouco frequente	Ideação suicida*, tentativa de suicídio* *principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica.
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequente	Cefaleia
	Frequente	Tonturas
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequente	Náuseas
	Muito frequente	Diarreia
	Frequente	Vómitos
	Frequente	Flatulência
	Frequente	Dor abdominal alta
	Frequente	Dor abdominal
	Frequente	Desconforto abdominal
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Pouco frequente	Hepatite
	Raros	Insuficiência hepática aguda
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Frequente	Erupção cutânea
	Frequente	Prurido
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Pouco frequente	Artralgia
	Pouco frequente	Mialgia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Frequente	Fadiga
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequente	Aumentos da alaninaminotransferase (ALT) e/ou aspartataminotransferase (AST)
	Frequente	Aumentos da creatina fosfocinase (CPK)

\*\*ver abaixo em Descrição de reações adversas selecionadas.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais*

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

##### *Coinfeção com Hepatite B ou C*

Nos estudos de Fase III foram autorizados a participar doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C desde que as análises hepáticas na linha de base não excedessem 5 vezes o limite superior normal (LSN). No

global, o perfil de segurança nos doentes coinfectados com hepatite B e/ou C foi idêntico ao observado em doentes sem coinfeção por hepatite B ou C, apesar de, para todos os grupos de tratamento, as taxas de anomalias da AST e ALT serem superiores no subgrupo com coinfeção por hepatite B e/ou C. Em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, no início da terapêutica com dolutegravir, foram observados aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspensa (ver secção 4.4).

#### *Síndrome de resposta imunológica*

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

#### *Parâmetros metabólicos*

O peso e os níveis dos lípidos e glucose sanguíneos poderão aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Com base nos dados disponíveis limitados em crianças e adolescentes (6 a menos de 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg), não existiram tipos de reações adversas adicionais para além dos observados na população adulta.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

Atualmente existe experiência limitada com sobredosagem com dolutegravir.

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

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

## Mecanismo de ação

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

## Efeitos farmacodinâmicos

### *Atividade antivírica em cultura celular*

Em várias estirpes laboratoriais, a IC<sub>50</sub> para o dolutegravir usando PBMC foi de 0,5 nM e quando usadas células MT-4 variou de 0,7-2 nM. Foram observadas IC<sub>50s</sub> idênticas em isolados clínicos sem qualquer diferença significativa entre subtipos; num painel de 24 isolados de VIH-1 dos grupos A, B, C, D, E, F e G e grupo O, o valor médio de IC<sub>50</sub> foi de 0,2 nM (variação 0,02-2,14). A IC<sub>50</sub> média para 3 isolados de VIH-2 foi de 0,18 nM (variação 0,09-0,61).

### *Atividade antivírica em combinação com outros fármacos antivíricos*

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

### *Efeito no soro humano*

Em 100% do soro humano, a média da mudança proteica foi de 75 vezes, resultando numa IC<sub>90</sub> proteica ajustada de 0,064 µg/ml.

## Resistência

### *Resistência in vitro*

A passagem serial é utilizada para estudar a evolução da resistência *in vitro*. Quando se utilizou a estirpe laboratorial HIV-1 IIIB durante passagem até 112 dias, as mutações selecionadas apareceram lentamente, com substituições nas posições S153Y e F, resultando numa alteração máxima de suscetibilidade de 4 (variação 2-4). Nos estudos clínicos, estas mutações não foram selecionadas em doentes tratados com dolutegravir. Ao utilizar a estirpe NL432, foram selecionadas as mutações E92Q (FC 3) e G193E (FC 3 também). A mutação E92Q foi selecionada em doentes com resistência pré-existente a raltegravir que foram depois tratados com dolutegravir (listada como mutação secundária a dolutegravir).

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

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



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

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

#### *Resistência in vivo*

Não foi observado nenhum desenvolvimento de resistência à classe das integrases nem à classe dos NITR em doentes previamente não sujeitos a tratamento e a receber dolutegravir + 2 NITRs na Fase IIb e Fase III (n=1118 acompanhamento de 48-96 semanas). Em doentes não sujeitos a tratamento prévio a receberem dolutegravir + lamivudina nos estudos GEMINI, ao longo da semana 48 (n=716), não se verificou desenvolvimento de resistência à classe das integrases, ou à classe dos NITR.

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

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

No estudo VIKING-4 analisou-se a terapêutica com dolutegravir (mais terapêutica de base otimizada) em 30 indivíduos com resistência genotípica primária aos INIs na Triagem. As mutações emergentes do tratamento observadas foram consistentes com as observadas no estudo VIKING-3.

#### Efeitos no eletrocardiograma

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

#### Eficácia e segurança clínicas

##### Doentes não sujeitos a tratamento prévio

A eficácia de dolutegravir em indivíduos infetados por VIH e não sujeitos a terapêutica prévia baseia-se nas análises de dados de 96 semanas de dois ensaios aleatorizados, internacionais, de dupla ocultação, e controlados com ativo, SPRING-2 (ING113086) e SINGLE (ING114467). Esta é suportada pelos dados de 96 semanas de um estudo aleatorizado, em regime aberto e controlado com ativo FLAMINGO (ING114915) e dados adicionais da fase de regime aberto do SINGLE até às 144 semanas. A eficácia de dolutegravir em associação com lamivudina em adultos é suportada pelos resultados dos objetivos primários em 48 semanas, de dois estudos idênticos de 148 semanas, aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, e de não inferioridade GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543).

No SPRING-2, 822 adultos foram aleatorizados e receberam pelo menos uma dose ou de dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou de raltegravir (RAL) 400 mg duas vezes por dia, ambos administrados com ou ABC/3TC ou TDF/FTC. Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 36 anos, 14% do sexo feminino, 15%

de raça não branca, 11% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 2% eram CDC classe C. Estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

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

O objetivo primário e outros resultados às 48 semanas (incluindo os resultados por covariáveis chave na linha de base) para o SPRING-2 e SINGLE encontram-se na Tabela 4.

**Tabela 4: Resposta no SPRING-2 e SINGLE às 48 Semanas (Algoritmo *Snapshot*, <50 cópias/ml)**

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

No estudo SPRING-2, à semana 48, dolutegravir foi não inferior a raltegravir e no estudo SINGLE dolutegravir + ABC/3TC foi superior a efavirenz/TDF/FTC ( $p=0,003$ ), tabela 4 acima. No SINGLE, o tempo mediano para supressão vírica foi menor nos doentes tratados com dolutegravir (28 versus 84 dias,  $p<0,0001$ , análise pré-especificada e ajustada para a multiplicidade).

À semana 96, os resultados foram consistentes com os observados à semana 48. No SPRING-2, dolutegravir permaneceu não inferior a raltegravir (supressão vírica em 81% versus 76% dos doentes), e com uma alteração mediana na contagem de CD4 de 276 versus 264 células/mm<sup>3</sup>, respetivamente. No SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC permaneceu superior a EFV/TDF/FTC (supressão vírica em 80% versus 72%, diferença de tratamento 8,0% (2,3; 13,8),  $p=0,006$ , e com uma alteração média ajustada da contagem de CD4 de 325 versus 281 células/mm<sup>3</sup>, respetivamente). Às 144 semanas, na fase de regime aberto do SINGLE, a supressão vírica manteve-se, o braço de dolutegravir + ABC/3TC (71%) foi superior ao braço de EFV/TDF/FTC (63%), a diferença de tratamento foi de 8,3% (2,0; 14,6).

No FLAMINGO (ING114915), um estudo aleatorizado, em regime aberto e controlado com ativo, 484 adultos infetados por VIH-1 não sujeitos a tratamento prévio com terapêutica antirretrovírica receberam uma dose ou de dolutegravir 50 mg uma vez por dia ( $n=242$ ) ou de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg uma vez por dia ( $n=242$ ), ambos administrados ou com ABC/3TC ou com TDF/FTC. Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 34 anos, 15% do sexo feminino, 28% de raça não branca, 10% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C e 3% eram CDC classe C; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Às 48 semanas, a supressão vírica (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) no grupo de dolutegravir (90%) foi superior à do grupo de DRV/r (83%). A diferença ajustada na proporção e o IC 95% foram 7,1% (0,9; 13,2),  $p=0,025$ . Às 96 semanas, a supressão vírica no grupo dolutegravir (80%) foi superior à do grupo DRV/r (68%), (diferença de tratamento ajustada [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7; 20,2]).

Nos estudos GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543), idênticos em 148 semanas, aleatorizados, com dupla ocultação, 1433 adultos não sujeitos a tratamento prévio infetados com VIH-1, foram aleatorizados num regime duplo de 50 mg de dolutegravir mais 300 mg de lamivudina uma vez por dia, ou num regime triplo de 50 mg de dolutegravir uma vez por dia com dose fixa de TDF/FTC. Foram selecionados indivíduos com cargas virais plasmáticas iniciais entre 1000 c/ml a  $\leq 500.000$  c/ml de RNA VIH-1. Na linha de base, na análise agrupada, a idade média dos doentes era 33 anos, em que 15% eram do sexo minino, 32% de raça não branca, 6% tinham coinfeção por hepatite C e 9% estavam no estadio 3 CDC. Um terço dos doentes, aproximadamente, estavam infetados com um subtipo não-B de VIH; estas características foram semelhantes entre grupos de tratamento. A *supressão* virológica (RNA de VIH-1 <50 cópias/ml) no grupo de dolutegravir mais lamivudina não foi inferior à do grupo dolutegravir com TDF/FTC às 48 semanas, como verificado na Tabela 5. Os resultados da análise agrupada estavam em linha com os dos estudos individuais, para os quais o objetivo primário (diferença na proporção de RNA VIH-1 de <50 cópias/ml no plasma, à semana 48 baseado no algoritmo *Snapshot*) foi atingido. A diferença ajustada foi -2,6% (IC 95%: -6,7; 1,5) para o GEMINI-1 e -0,7% (IC 95%: -4,3; 2,9) para o GEMINI-2, com uma margem de não inferioridade pré-especificada de 10%.

**Tabela 5 Resposta (<50 cps/ml, algoritmo *snapshot*) no GEMINI 1 + 2, dados agrupados.**

	<b>DTG + 3TC</b> (N=716) n/N (%)	<b>DTG + TDF/FTC</b> (N=717) n/N (%)
Todos os doentes	655/716 (91)	669/717 (93)
	Dif. ajustada -1,7% (CI95-4,4, 1,1) <sup>a</sup>	
<b>Pelo BL RNA de VIH-1</b>		
$\leq 100.000$ cps/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
$> 100.000$ cps/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
<b>Por CD4+</b>		
$\leq 200$ c/ mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
$> 200$ c/mm3	605/653 (93)	618/662 (93)

Pelo subtipo VIH-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Não-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Recidiva até à semana 48 <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Alteração média na contagem de CD4 desde o início até à semana 48, c/ mm <sup>3</sup>		
	224	217
<sup>a</sup> ajustado para fatores de estratificação BL: Plasma de RNA de VIH-1 (≤100,000 c/ml vs. >100,000 c/ml) e contagem de células CD4+ (≤200 células/mm <sup>3</sup> vs. >200 células/mm <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> Níveis plasmáticos confirmados de RNA de VIH-1 de ≥200 cps/ml após confirmação prévia de supressão para <200 cps/mL.		

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

Ao longo de 96 semanas no SPRING-2 e no FLAMINGO e nas 144 semanas no SINGLE, nos braços contendo dolutegravir não foram observados casos de resistência primária emergente do tratamento para a classe das integrases ou para a classe dos NITR. Nos braços do comparador, a mesma ausência de resistência emergente do tratamento foi também o caso para os doentes tratados com darunavir/r no FLAMINGO. No SPRING-2, quatro doentes no braço de RAL tiveram falência com mutações maiores de NITR e um com resistência a raltegravir; no SINGLE, seis doentes no braço EFV/TDF/FTC tiveram falência com mutações associadas a resistência aos NNITR, e um desenvolveu uma mutação maior de NITR.

Ao longo das 48 semanas nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, não foram observados casos de resistência emergente à classe das integrase – ou NITR – em nenhum dos braços de DTG+3TC ou do comparador DTG+TDF/FTC.

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

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

Os resultados às 48 semanas (incluindo os resultados por covariáveis chave na linha de base) para o SAILING encontram-se na Tabela 6.

**Tabela 6: Resposta no SAILING às 48 Semanas (Algoritmo Snapshot, <50 cópias/ml)**

	<b>Dolutegravir 50 mg Uma vez por dia + TB N=354§</b>	<b>RAL 400 mg Duas vezes por dia + TB N=361§</b>
<b>ARN VIH-1 &lt;50 cópias/ml</b>	71%	64%
Diferença entre tratamentos ajustada‡	7,4% (IC 95%: 0,7%, 14,2%)	
<b>Não resposta virológica</b>	20%	28%
<b>ARN VIH-1 &lt;50 cópias/ml por covariáveis na linha de base</b>		
<b>Carga Vírica Basal (cópias/ml)</b>		
≤50.000 cópias/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50.000 cópias/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)

<b>CD4+ Basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<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%)
<b>Terapêutica de Base</b>		
Escala de sensibilidade genotípica* <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Escala de sensibilidade genotípica * =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
<b>Utilização de DRV na terapêutica de base</b>		
Sem utilização de DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Utilização de DRV com mutações primárias de IP	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Utilização de DRV sem mutações primárias de IP	50/72 (69%)	54/77 (70%)
<b>Gênero</b>		
Masculino	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Feminino	79/107 (74%)	74/123 (60%)
<b>Raça</b>		
Branca	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-Americanos/Descendência Africana/Outros	118/175 (67%)	105/185 (57%)
<b>Idade (anos)</b>		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
<b>Subtipo de VIH</b>		
Grupo B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Grupo C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Outros†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Aumento médio nas células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Ajustado para fatores de estratificação da linha de base. § 4 indivíduos foram excluídos da análise de eficácia devido a integridade dos dados num dos locais do estudo *A Escala de Sensibilidade Genotípica (GSS) foi definida como o número total de TARs na TB para os quais o isolado vírico do indivíduo mostrou suscetibilidade na linha de base, com base em testes de resistência genotípica. †Outros grupos incluíram: Complexo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos os outros <10.		

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

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

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

No estudo multicêntrico, em regime aberto, de braço único VIKING-3 (ING112574), adultos infetados por VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com TAR, com falência virológica e evidência atual ou histórica de resistência ao raltegravir e/ou elvitegravir, receberam Tivicay 50 mg duas vezes por dia durante 7 dias com a terapêutica de base em curso em falência, mas com terapêutica TAR de base otimizada a partir do Dia 8. O estudo envolveu 183 doentes, 133 com resistência INI na Triagem e 50 apenas com evidência histórica de resistência (e não na Triagem). Raltegravir/elvitegravir era parte da terapêutica em curso em falência em 98/183 doentes (e parte da terapêutica prévia com falência nos restantes). Na linha de base, a mediana de

idade dos doentes era de 48 anos, 23% do sexo feminino, 29% de raça não branca e 20% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C. A mediana de CD4+ na linha de base era de 140 células/mm<sup>3</sup>, a duração média de TAR prévia era de 14 anos e 56% eram CDC classe C. Na linha de base, os indivíduos apresentavam resistência a múltiplas classes de TAR: 79% tinham mutações maiores a  $\geq 2$  NITR, 75%  $\geq 1$  NNITR e 71%  $\geq 2$  IP; 62% tinham vírus não-R5.

Ao dia 8, a alteração média do ARN VIH a partir da linha de base (objetivo primário) foi de  $-1,4 \log_{10}$  cópias/ml (IC 95%  $-1,3 - -1,5 \log_{10}$ ,  $p < 0,001$ ). A resposta foi associada com a via de mutação INI na linha de base, tal como se mostra na Tabela 7.

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

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

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

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

<sup>b</sup> Mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Nos doentes sem mutação primária detetada na linha de base (N=60) (isto é, RAL/EVG não faziam parte da terapêutica em curso em falência) ao dia 8 existiu uma redução de 1,63  $\log_{10}$  na carga vírica.

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

A resposta foi inferior quando a mutação Q148 esteve presente na linha de base e, em particular, na presença de  $\geq 2$  mutações secundárias, Tabela 8. A escala de suscetibilidade global (OSS) da terapêutica de base otimizada (TBO) não foi associada à resposta à Semana 24, nem à resposta à Semana 48.

**Tabela 8: Resposta por Resistência na linha de base, VIKING-3. População RV (ARN VIH-1  $< 50$  c/ml, Algoritmo *Snapshot*)**

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

secundária <sup>3</sup>					(65%)	(61%)
Q148 +≥2 mutações secundárias <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
<sup>1</sup> Apenas evidência fenotípica ou histórica de resistência INI. <sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q <sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: resistência fenotípica e genotípica combinada ( <i>Monogram Biosciences Net Assessment</i> )						

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

No estudo de dupla ocultação, controlado por placebo VIKING-4 (ING116529), 30 adultos infetados por VIH-1, sujeitos a tratamento prévio com resistência genotípica primária a INIs na Triagem, foram aleatorizados para receber, durante 7 dias e com a terapêutica em curso em falência, 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia ou placebo, seguidos de uma fase em regime aberto com todos os indivíduos a receber dolutegravir. Na linha de base, a mediana de idades dos doentes era de 49 anos, 20% do sexo feminino, 58% de raça não branca, e 23% tinham coinfeção por hepatite B e/ou C. Na linha de base a mediana de CD4+ era de 160 células/mm<sup>3</sup>, a duração mediana de TAR prévia era de 13 anos, e 63% eram CDC classe C. Na linha base, os indivíduos apresentavam resistência multiclasse à TAR: 80% tinha ≥2 NITR, 73% ≥1 NNITR, e 67% ≥2 mutações *major* a IP; 83% tinham vírus não-R5. Dezasseis dos 30 indivíduos (53%) incluíam vírus Q148 na linha de base. O objetivo primário ao Dia 8 mostrou que 50 mg de dolutegravir duas vezes por dia foi superior ao placebo, com uma diferença de tratamento média ajustada, para a alteração desde a linha de base do ARN VIH-1 plasmático, de -1,2 log<sub>10</sub> cópias/ml (IC 95% -1,5 - -0,8 log<sub>10</sub> cópias/ml, p<0,001). Neste estudo controlado por placebo, as respostas ao dia 8 estiveram totalmente em linha com as observadas no VIKING-3 (não controlado por placebo), incluindo por categorias de resistência à integrase na linha de base. À Semana 48, 12/30 (40%) dos indivíduos tinha ARN VIH-1 <50 cópias/ml (ITT-E, algoritmo *Snapshot*).

Numa análise combinada do VIKING-3 e do VIKING-4 (n=186, população RV), à Semana 48, a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 <50 cópias/ml foi de 123/186 (66%). A proporção de indivíduos com ARN VIH <50 cópias/ml foi de 96/126 (76%) para doentes sem mutação Q148, 22/41 (54%) para Q148+1 e de 5/19 (26%) para Q148+≥2 mutações secundárias.

#### População pediátrica

Num estudo de Fase I/II de 48 semanas, multicêntrico e em regime aberto (P1093/ING112578), os parâmetros farmacocinéticos, a segurança, tolerabilidade e eficácia de Tivicay foram avaliados em regimes combinados em crianças e adolescentes (6 a menos de 18 anos de idade) infetados por VIH-1, com tratamento prévio e não sujeitos a tratamento prévio com INI. Os indivíduos foram estratificados por idade, sendo-lhes administrado Tivicay (70 mg, como 35 mg duas vezes por dia, n=1; 50 mg uma vez por dia, n=5; 35 mg uma vez por dia, n=6; 25 mg uma vez por dia, n=8; e 20 mg uma vez por dia, n=3) mais TBO.

**Tabela 9 Atividade Viroológica (Algoritmo *Snapshot*) e Imunológica do Tratamento para Indivíduos com 6 Anos ou Mais no P1093**

	TIVICAY ~1 mg/kg Uma Vez por Dia + TBO	
	Coorte I (12 a <18 anos) (n=23)	Coorte IIA (6 a <12 anos) (n=23)
ARN HIV-1 <50 cópias/ml às 24 semanas, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
ARN HIV-1 <50 cópias/ml às 48 semanas, n (%)	14 (61%)	-
ARN HIV-1 <400 cópias/ml às 24 semanas, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
ARN HIV-1 <400 cópias/ml às 48 semanas, n (%)	17 (74%)	-
Não resposta virológica	6	3
Contagem de Células CD4+		
Alteração mediana a partir da Linha de Base, células/mm <sup>3</sup>	84 <sup>a</sup>	209 <sup>b</sup>
Alteração mediana da percentagem a partir da Linha de Base	5% <sup>a</sup>	8% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 22 indivíduos contribuíram para os dados da contagem de células da Semana 48

<sup>b</sup> 21 indivíduos contribuíram para os dados da contagem de células da Semana 24

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tivicay em doentes pediátricos com idades compreendidas entre as 4 semanas e menos de 6 anos de idade com infeção por VIH (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de dolutegravir mais lamivudina como regime duplo em pediatria.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dolutegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados por VIH. A variabilidade farmacocinética de dolutegravir é baixa a moderada. Em estudos de Fase I em indivíduos saudáveis, CVb% para AUC e C<sub>max</sub> entre indivíduos variou de ~20 a 40% e C<sub>τ</sub> de 30 a 65% entre estudos. A variabilidade farmacocinética de dolutegravir entre indivíduos foi superior em indivíduos infetados por VIH do que em indivíduos saudáveis. A variabilidade inter indivíduos (CVw%) é inferior à variabilidade entre indivíduos.

A bioequivalência entre 1 x comprimido de 50 mg e 5 x comprimidos de 10 mg não foi inequivocamente demonstrada. Assim, a dose de uma vez por dia de 50 mg não deve ser dada como cinco comprimidos de 10 mg.

### Absorção

Dolutegravir é rapidamente absorvido após administração oral, com T<sub>max</sub> mediano 2 a 3 horas após a dose para a formulação de comprimidos.

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

Não foi estabelecida a biodisponibilidade absoluta de dolutegravir.



### Distribuição

Com base em dados *in vitro*, dolutegravir liga-se fortemente (>99%) às proteínas plasmáticas humanas. Com base numa análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição aparente é de 17 L a 20 L em doentes infetados por VIH. A ligação de dolutegravir às proteínas plasmáticas é independente da concentração de dolutegravir. Os rácios de concentração de radioatividade relacionada com o fármaco no sangue total e no plasma mediam entre 0,441 e 0,535, indicando uma associação mínima de radioatividade com os componentes celulares sanguíneos. No plasma, a fração de dolutegravir não ligada é aumentada com níveis reduzidos de albumina sérica (<35 g/L) tal como os observados em indivíduos com compromisso hepático moderado.

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

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

### Biotransformação

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

### Interações medicamentosas

*In vitro*, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) das enzimas do citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, dolutegravir não induziu as CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos das enzimas ou transportadores principais (ver secção 4.5).

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

### Eliminação

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

### Linearidade/não linearidade

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

### Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Num ensaio aleatorizado e de intervalo de dose, indivíduos infetados por VIH-1 tratados com monoterapia de dolutegravir (ING111521) demonstraram atividade antivírica rápida e dose dependente, com declínio médio

de ARN VIH-1 de 2,5 log<sub>10</sub> ao dia 11 para doses de 50 mg. Esta resposta antivírica foi mantida durante 3 a 4 dias após a última dose no grupo de 50 mg.

Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos utilizando dados agrupados de estudos clínicos em doentes resistentes à integrase sugerem que o aumento da dose de 50 mg duas vezes por dia para 100 mg duas vezes por dia pode aumentar a eficácia de dolutegravir em doentes com resistência à integrase e opções terapêuticas limitadas devido a resistência multiclasse avançada. A proporção de respondedores (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) à semana 24 foi prevista aumentar aproximadamente 4-18% nos indivíduos com Q148+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Embora os resultados da simulação não tenham sido confirmados por ensaios clínicos, esta dose elevada poderá ser considerada na presença de Q148+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I em doentes com limitação global das opções terapêuticas devido a resistência multiclasse avançada. Não existem dados clínicos de segurança ou de eficácia relativamente à dose de 100 mg duas vezes por dia. O tratamento concomitante com atazanavir aumenta acentuadamente a exposição ao dolutegravir, e não deve ser utilizado em combinação com esta dose elevada, uma vez que a segurança com a exposição resultante de dolutegravir não foi estabelecida.

### Populações especiais de doentes

#### *Crianças*

A farmacocinética de dolutegravir em 10 adolescentes infetados por VIH-1 sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio (12 a <18 anos de idade) mostrou que a dosagem de Tivicay 50 mg uma vez por dia por via oral resultou numa exposição ao dolutegravir comparável à observada em adultos que receberam Tivicay 50 mg uma vez por dia por via oral. A farmacocinética foi avaliada em 11 crianças com 6 a 12 anos de idade e demonstrou que 25 mg uma vez por dia em doentes que pesem pelo menos 20 kg e 35 mg uma vez por dia em doentes que pesem pelo menos 30 kg resultaram numa exposição a dolutegravir comparável à dos adultos. Adicionalmente, análises de simulação e modelos de farmacocinética populacional demonstraram que a dosagem de Tivicay comprimidos com base em faixas de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) em crianças de pelo menos 6 anos de idade que pesem pelo menos 15 kg proporciona uma exposição comparável à observada em adultos (50 mg), com a faixa de peso mais baixa de 15 a <20 kg correspondendo a 20 mg diários.

#### *Idosos*

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

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

#### *Compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

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

### *Polimorfismos nas enzimas metabolizadoras de fármacos*

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

### *Género*

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

### *Raça*

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

### *Coinfeção com Hepatite B ou C*

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

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, a administração de dolutegravir resultou em duas mortes de ratos em período de pré-desmame com 75 mg/kg/dia. Durante o período de tratamento pré-desmame, o aumento de peso corporal médio diminuiu neste grupo e a diminuição persistiu durante todo o estudo para fêmeas durante o período pós-desmame. A exposição sistémica a esta dose (baseada na AUC) para dolutegravir foi ~17-20 vezes mais elevada do que em humanos na exposição pediátrica recomendada. Não foram identificados novos órgãos alvo em jovens comparativamente a adultos. No estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, a diminuição do peso corporal da descendência em desenvolvimento foi observada durante a amamentação numa dose materna tóxica (aproximadamente 27 vezes a exposição humana à dose máxima recomendada em humanos).

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que provocam, respetivamente, exposições sistémicas de aproximadamente 21 e 0,82 vezes a exposição clínica humana com 50 mg duas vezes por dia com base na AUC. Porque a intolerância gastrointestinal (GI) é considerada como sendo devida à administração local da substância ativa, as métricas mg/kg ou mg/m<sup>2</sup> são determinantes apropriados da cobertura de segurança para esta toxicidade. Para uma dose clínica de 50 mg duas vezes por dia, a intolerância GI em macacos ocorreu na dose equivalente a 15 vezes a dose humana em mg/kg (com base num ser humano de 50 kg) e na dose equivalente a 5 vezes a dose humana em mg/m<sup>2</sup>.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

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

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172) (*para comprimidos de 25 mg e 50 mg*)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película  
5 anos

Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película  
4 anos

Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película  
5 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o excicante. Não engolir o excicante.

Tivicay 25 mg e 50 mg comprimidos revestidos por película

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada frasco contém um excicante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

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

EU/1/13/892/001  
EU/1/13/892/002  
EU/1/13/892/003  
EU/1/13/892/004  
EU/1/13/892/005  
EU/1/13/892/006

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

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2014

Data da última renovação: 21 de setembro 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espanha

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polónia.

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 10mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o excipiente. Não engolir o excipiente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort

Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/892/003  
EU/1/13/892/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ticay 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO 10 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivicay 10 mg comprimidos  
dolutegravir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o excipiente. Não engolir o excipiente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 25 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/892/005  
EU/1/13/892/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tivicay 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO 25 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivicay 25 mg comprimidos  
dolutegravir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 50mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tivicay 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO 50 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivicay 50 mg comprimidos  
dolutegravir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película**  
**Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película**  
**Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película**  
dolutegravir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### O que contém este folheto

1. O que é Tivicay e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tivicay
3. Como tomar Tivicay
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tivicay
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Tivicay e para que é utilizado

Tivicay contém a substância ativa dolutegravir. Dolutegravir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *inibidores da integrase (INIs)*.

Tivicay é utilizado no tratamento da **infecção por VIH (vírus da imunodeficiência humana)** em adultos, adolescentes e em crianças com mais de 6 anos de idade, com peso igual ou superior a 15 kg.

Tivicay não cura a infeção por VIH; reduz a quantidade de vírus no seu organismo e mantém-na num nível baixo. Como resultado disso, também aumenta o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco e são importantes para ajudar o seu organismo no combate à infeção.

Nem todas as pessoas respondem da mesma forma ao tratamento com Tivicay. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

Tivicay é sempre utilizado em associação com outros medicamentos antirretrovíricos (*terapêutica combinada*). Para controlar a sua infeção por VIH, e para impedir que a sua doença se agrave, deve continuar a tomar todos os seus medicamentos, a menos que o seu médico lhe diga para parar de tomar algum.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Tivicay

##### Não tome Tivicay:

- se tem alergia ao dolutegravir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar outro medicamento chamado fampridina (também conhecido como dalfampridina; utilizado na esclerose múltipla).

→ Se acha que alguma destas situações se aplica a si, informe o seu médico.

## Advertências e precauções

### Fique atento a sintomas importantes

Algumas pessoas que tomam medicamentos para a infeção por VIH desenvolvem outras doenças que podem ser graves. Estas incluem:

- sintomas de infeções e inflamação
- dor nas articulações, rigidez e problemas dos ossos

Precisa de saber acerca dos sinais e sintomas importantes a que deve ficar atento enquanto estiver a tomar Tivicay.

→ **Leia a informação na Secção 4 deste folheto informativo.**

### Proteja as outras pessoas

A infeção por VIH propaga-se por contacto sexual com alguém que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas de injeção). Poderá continuar a transmitir VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretrovírica eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

## Crianças

Não dê este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade, que pesem menos de 15 kg ou com infeção por VIH resistente a outros medicamentos semelhantes a Tivicay. A utilização de Tivicay em crianças com menos de 6 anos ou com peso inferior a 15 kg ainda não foi estudada.

## Outros medicamentos e Tivicay

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se estiver a planear tomar outros medicamentos.

Não tome Tivicay com o seguinte medicamento:

- fampridina (também conhecido como dalfampridina), utilizado na **esclerose múltipla**.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Tivicay funciona, ou tornar mais provável que venha a ter efeitos secundários.

Tivicay também pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

**Informe o seu médico** se estiver a tomar algum dos medicamentos *da seguinte lista*:

- metformina, para tratar a **diabetes**
- medicamentos chamados **antiácidos**, para tratar a **indigestão** e a **azia**. **Não tome um antiácido** durante as 6 horas anteriores a tomar Tivicay, ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado (*Ver também Secção 3*)
- suplementos de cálcio, suplementos de ferro e multivitaminas. **Não tome um suplemento de cálcio, um suplemento de ferro ou multivitaminas** durante as 6 horas anteriores a tomar Tivicay, ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado (*ver também Secção 3*)
- etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, para tratar a **infeção por VIH**
- rifampicina, para tratar a tuberculose (TB) e outras **infeções bacterianas**
- fenitoína e fenobarbital, para tratar a **epilepsia**
- oxcarbazepina e carbamazepina, para tratar a **epilepsia** ou a **doença bipolar**
- **Erva de S. João** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a **depressão**

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar algum destes medicamentos. O seu médico pode decidir ajustar a sua dose ou que precisa de exames de rotina extra.

## Gravidez

Se está grávida, pensa que poderá estar grávida ou se planeia engravidar:

→ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar Tivicay.

Tomar Tivicay no momento da conceção ou durante as primeiras seis semanas de gestação pode aumentar o risco de um tipo de malformação congénita denominada defeito do tubo neural, tal como espinha bífida (malformação da espinhal medula).



Se tem potencial para engravidar durante o tratamento com Tivicay:

→ **Fale com o seu médico** quanto à eventual necessidade de contraceção, tal como preservativo ou a pílula.

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. O seu médico irá rever o seu tratamento. Não pare de tomar Tivicay sem consultar o seu médico, uma vez que isso pode ser prejudicial para si e para a criança em gestação.

### **Amamentação**

**As mulheres que são VIH-positivas não devem amamentar** porque a infeção por VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Uma pequena quantidade do componente de Tivicay pode passar para o leite materno.

Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar:

→ **Fale com o seu médico imediatamente.**

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tivicay pode provocar-lhe tonturas e outros efeitos secundários que o tornam menos alerta.

→ Não conduza nem utilize máquinas a menos que tenha a certeza de que não é afetado.

## **3. Como tomar Tivicay**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose habitual é de um comprimido de 50 mg **uma vez por dia.**
- Se está a tomar certos **outros medicamentos**, a dose é de um comprimido de 50 mg **duas vezes por dia.**
- **Para o tratamento de VIH resistente** a outros medicamentos semelhantes a Tivicay, a dose habitual de Tivicay é de um comprimido de 50 mg, **duas vezes por dia.**

O seu médico irá decidir qual a dose correta de Tivicay para si.

Engula o comprimido com um pouco de líquido. Tivicay pode ser tomado com ou sem alimentos. Quando Tivicay é tomado duas vezes por dia, o seu médico pode aconselhar a que seja tomado com alimentos.

A dose de 50 mg deve ser tomada como um único comprimido de 50 mg. Não deve ser tomada como cinco comprimidos de 10 mg.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

Crianças e adolescentes que pesem pelo menos 40 kg podem tomar a dose de adulto de um comprimido (50 mg), uma vez por dia. Tivicay não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com **infeção por VIH que seja resistente** a outros medicamentos semelhantes a Tivicay.

Em crianças com idade entre os 6 e os 12 anos o seu médico irá decidir qual a dose correta de Tivicay, dependendo do peso da sua criança.

### Medicamentos antiácidos

Os antiácidos, para tratar a indigestão e a azia, podem impedir que Tivicay seja absorvido pelo seu organismo e podem torná-lo menos eficaz.

Não tome um antiácido durante as 6 horas anteriores a tomar Tivicay, ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado. Outros medicamentos que reduzem a acidez tais como a ranitidina e o omeprazol podem ser tomados ao mesmo tempo que Tivicay.

→ Fale com o seu médico para aconselhamento sobre a toma de medicamentos que reduzem a acidez com Tivicay.

#### Suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas

Os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas podem impedir que Tivicay seja absorvido pelo seu organismo e podem torná-lo menos eficaz.

Não tome um suplemento de cálcio, um suplemento de ferro ou multivitaminas durante as 6 horas anteriores a tomar Tivicay, ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para aconselhamento sobre a toma de suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas com Tivicay.

#### **Se tomar mais Tivicay do que deveria**

Se tomar demasiados comprimidos de Tivicay, **contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Tivicay.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Tivicay**

Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Porém, se a dose seguinte estiver prevista no prazo de 4 horas, não tome a dose esquecida e tome a próxima dose à hora habitual. Depois continue o seu tratamento como antes.

→ **Não tome uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Não pare de tomar Tivicay sem o conselho do seu médico**

Tome Tivicay durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Reações alérgicas**

Estas são pouco frequentes em pessoas a tomar Tivicay. Os sinais incluem:

- erupção da pele
- uma temperatura elevada (*febre*)
- falta de energia (*fadiga*)
- inchaço, por vezes da face e da boca (*angioedema*), causando dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares.

→ **Consulte um médico imediatamente**. O seu médico pode decidir realizar testes ao seu fígado, rins ou sangue, e pode dizer-lhe para parar de tomar Tivicay.

#### **Efeitos secundários muito frequentes**

Estes podem afetar **mais de 1 em 10 pessoas**:

- dor de cabeça
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*).

#### **Efeitos secundários frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em 10 pessoas**:

- erupção da pele
- comichão (*prurido*)
- estar enjoado (*vómitos*)
- dor de estômago (*dor abdominal*)
- desconforto de estômago (*abdominal*)

- insónia
- tonturas
- sonhos anormais
- depressão (sentimentos de tristeza profunda e de falta de confiança)
- ansiedade
- falta de energia (*fadiga*)
- gases (*flatulência*)
- aumento no nível das enzimas do fígado
- aumento no nível das enzimas produzidas nos músculos (*creatinafosfoquinase*).

### Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- inflamação do fígado (*hepatite*)
- tentativa de suicídio\*
- pensamentos suicidas
- dor nas articulações
- dor muscular.

\* particularmente em doentes que tiveram depressão ou problemas mentais anteriormente

### Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1000** pessoas:

- insuficiência hepática (pode incluir sinais de amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos ou urina excepcionalmente escura)

### Sintomas de infeção e inflamação

As pessoas com infeção avançada por VIH (SIDA) têm sistemas imunitários debilitados e estão mais predispostas a desenvolver infeções graves (*infeções oportunistas*). Tais infeções podem ter estado “silenciosas” e não ter sido detetadas pelo sistema imunitário enfraquecido antes do início do tratamento. Após o início do tratamento, o sistema imunitário torna-se mais forte e pode atacar as infeções, o que pode causar sintomas de infeção ou inflamação. Os sintomas normalmente incluem **febre**, além de alguns dos seguintes sintomas:

- dor de cabeça
- dor de estômago
- dificuldade em respirar

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte pode também atacar tecidos corporais saudáveis (*doenças autoimunes*). Os sintomas das doenças autoimunes podem desenvolver-se muitos meses após o início do seu tratamento para a infeção por VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (agitação e movimentos excessivos)
- fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco.

**Se tiver quaisquer sintomas de infeção e inflamação** ou se notar qualquer um dos sintomas acima:

→ **Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

### Dor nas articulações, rigidez e problemas dos ossos

Algumas pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso. As pessoas estão mais predispostas a ter esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado

- se tiverem excesso de peso.

**Os sinais de osteonecrose incluem:**

- rigidez nas articulações
- moinhas e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho ou ombro)
- dificuldade em movimentar-se.

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

**Efeitos no peso, nos lípidos e na glicose do sangue**

Durante a terapêutica para o VIH poderá ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glicose do sangue. Isto está parcialmente relacionado com a recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos do sangue por vezes com os próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá monitorizar estas alterações.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Tivicay**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP.

**Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o excipiente. Não engolir o excipiente. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

**Tivicay 25 mg e 50 mg comprimidos revestidos por película**

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de Tivicay**

- A substância ativa é dolutegravir. Cada comprimido contém dolutegravir sódico equivalente a 10 mg, 25 mg ou 50 mg de dolutegravir.
- Os outros componentes são manitol (E421), celulose microcristalina, povidona (K29/32), glicolato de amido de milho, estearil fumarato de sódio, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco e, para comprimidos de 25 mg e 50 mg, óxido de ferro amarelo (E172).
- Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de de sódio”.

### **Qual o aspeto de Tivicay e conteúdo da embalagem**

Tivicay 10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos biconvexos, redondos, brancos, marcados com o código 'SV 572' de um dos lados e '10' no outro. O frasco contém um excicante para reduzir a humidade. Uma vez aberto o frasco, manter o excicante no frasco, não o remover.

Tivicay 25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos biconvexos, redondos, amarelo-claros, marcados com o código 'SV 572' de um dos lados e '25' no outro.

Tivicay 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos biconvexos, redondos, amarelos, marcados com o código 'SV 572' de um dos lados e '50' no outro.

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos contendo 30 ou 90 comprimidos. É possível que no seu país não estejam disponíveis todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

### **Fabricante**

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 9400 Aranda De Duero, Burgos, Espanha  
OU  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polónia.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
[Infomed@viivhealthcare.com](mailto:Infomed@viivhealthcare.com)

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com)

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de YYYY}.**

**Outras fontes de informação**

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

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E MOTIVOS PARA A ALTERAÇÃO AOS TERMOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Conclusões científicas**

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o(s) RPS(s) de dolutegravir, dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/lamivudina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base na informação publicada por Waitt et al. 2019 sobre a transferência de dolutegravir para o leite materno, o PRAC concluiu que a informação sobre o produto de medicamentos contendo dolutegravir deveria ser actualizada com esta informação. De notar que o folheto informativo de ambos Dovato e Triumeq já inclui a seguinte frase: Uma pequena quantidade dos componentes de Dovato/Triumeq pode também passar para o leite materno. Assim, estes folhetos não necessitam de ser actualizados neste ponto.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Motivos para a alteração aos termos da Autorização de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas para dolutegravir, dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/lamivudina o CHMP é de opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo dolutegravir, dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/lamivudina se mantém inalterada sujeita às alterações propostas para a informação sobre o produto.

O CHMP recomenda a alteração aos termos da Autorização de Introdução no Mercado.