



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dovato®

dolutegravir sódico + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Dovato® comprimidos revestidos, contendo 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina, é apresentado em uma embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 ANOS COM PESO MÍNIMO DE 25 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Dovato® contém:

dolutegravir.....50 mg (equivalentes a 52,6 mg de dolutegravir sódico)

lamivudina300 mg

excipientes*.....q.s.p. 1 comprimido revestido

*celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, povidona, estearilfumarato de sódio e Aquarius™ Branco BP18237 ou Opadry® Branco OY-S-28876 (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dovato® é uma combinação de dois medicamentos contendo dolutegravir (um inibidor de transferência da fita da integrase -INSTI-) e lamivudina (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo -ITRN-) indicado como um regime completo para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em adultos e adolescentes a partir de 12 anos pesando pelo menos 25 kg sem histórico de tratamento antirretroviral prévio ou em substituição ao regime antirretroviral atual em pessoas com supressão virológica (RNA do HIV-1 inferior a 50 cópias por mL) em um regime antirretroviral estável, sem histórico de falha ao tratamento e nenhuma substituição conhecida associada à resistência aos componentes individuais de **Dovato®**.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Indivíduos virgens de tratamento

A eficácia da associação em dose fixa de DTG/3TC é corroborada por dados de 2 estudos idênticos, de 148 semanas, de Fase III, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, de não inferioridade, controlados (GEMINI-1 [204861] e GEMINI-2 [205543]). Um total de 1433 indivíduos adultos vivendo com HIV-1 virgens ao tratamento antirretroviral receberam tratamento nos estudos. Foram incluídos indivíduos que possuíam, no momento da triagem, HIV-1 RNA no plasma entre 1000 c/mL a ≤500.000 cópias/mL. Os indivíduos foram randomizados para um regime de dois fármacos com dolutegravir mais lamivudina administrados uma vez ao dia ou dolutegravir mais a associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina administrados uma vez ao dia. O desfecho primário da eficácia para cada estudo GEMINI foi a proporção de indivíduos com HIV-1 RNA no plasma <50 cópias/mL na Semana 48 (algoritmo Snapshot para a população ITT-E).

No período basal, na análise agrupada, a idade mediana dos indivíduos foi de 33 anos, 15% eram do sexo feminino, 69% eram brancos, 9% eram de Estágio 3 de acordo com o CDC (AIDS), 20% tinham HIV-1 RNA >100.000 cópias/mL e 8% tinham contagem de células CD4+ de menos de 200 células por mm³; essas características foram semelhantes entre os estudos e braços de tratamento.

Na análise primária da semana 48, dolutegravir mais lamivudina foi não inferior a dolutegravir mais a associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2. Isto foi corroborado pela análise agrupada, ver Tabela 1.

Tabela 1 Resultados Viroológicos do Tratamento Randomizado do GEMINI na Semana 48 (algoritmo *Snapshot*)

	Dados Agrupados de GEMINI-1 e GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 cópias/mL	91%	93%
Diferença de Tratamento† (intervalos de confiança de 95%)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Sem resposta virológica	3%	2%
Motivos		
Dados na janela e ≥50 cópias/mL	1%	<1%
Descontinuou por falta de eficácia	<1%	<1%
Descontinuou por outros motivos e ≥50 cópias/mL	<1%	<1%
Alteração na TARV	<1%	<1%
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	6%	5%
Motivos		
Descontinuou o estudo devido a evento adverso ou morte	1%	2%
Descontinuou o estudo por outros motivos	4%	3%
Dados ausentes durante a janela, porém no estudo	<1%	0%
	HIV-1 RNA <50 cópias/mL por covariáveis basais	
	n/N (%)	n/N (%)
Carga Viral Basal no Plasma (cópias/mL)		
≤100.000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100.000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4+ Basal (células / mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Gênero		
Masculino	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Feminino	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Raça		
Branco	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-Americano/Origem Africana/Outro	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)
Idade (anos)		
<50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (90%)

*Os resultados da análise agrupada estão alinhados a aqueles dos estudos individuais, para os quais o desfecho primário (diferença na proporção <50 cópias/mL de HIV-1 RNA no plasma na Semana 48 com base no algoritmo *Snapshot* para dolutegravir mais lamivudina versus dolutegravir mais a associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina) foi atendido. A diferença ajustada foi de -2,6 (IC 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 e -0,7 (IC 95%: -4,3; 2,9) para GEMINI-2 com uma margem de não inferioridade pré-especificada de 10%.

†Baseado na análise estratificada por CMH com ajuste para os seguintes fatores de estratificação basais: HIV-1 RNA no plasma (≤100.000 c/mL vs. >100.000 c/mL) e contagem de células CD4+ (≤200 células/mm³ vs. >200 células/mm³). Análise agrupada também estratificada por estudo. Avaliado usando uma margem de não inferioridade de 10%.

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento

Na semana 96 dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, o grupo dolutegravir mais lamivudina (86% com HIV-1 RNA plasmático < 50 cópias/mL [dados combinados]) permaneceu não inferior ao grupo de dolutegravir mais a associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina (90% com HIV-1 RNA plasmático <50 cópias / mL [dados combinados]). A diferença ajustada em proporções e IC 95% foi de -3,4% (-6,7; 0,0). Os resultados da análise agrupada estavam alinhados com os dos estudos individuais, para os quais o desfecho secundário (diferença na proporção de HIV-1 RNA plasmático na semana 96 <50 cópias / mL, com base no algoritmo *Snapshot* para dolutegravir mais lamivudina versus dolutegravir mais a associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina). As diferenças ajustadas de -4,9 (IC 95%: -9,8; 0,0) para o GEMINI-1 e -1,8 (IC 95%: -6,4; 2,7) para o GEMINI-2 estavam dentro da margem de não inferioridade pré-especificada de -10%.

O aumento médio na contagem de células T CD4 + foi de 269 células/mm³ no braço DTG + 3TC e 259 células/mm³ no braço DTG + FTC/TDF, na semana 96.

Na semana 144 dos estudos GEMINI 1 e GEMINI 2, o grupo dolutegravir mais lamivudina (82% com RNA do HIV 1 plasmático < 50 cópias/mL [dados agrupados]) permaneceu não inferior ao grupo dolutegravir mais dose fixa de tenofovir/entricitabina (84% com RNA do HIV 1 no plasma < 50 cópias/mL [dados agrupados]). Os resultados da análise agrupada estavam de acordo com os dos estudos individuais, para os quais o desfecho secundário (diferença na proporção <50 cópias/mL de RNA HIV 1 plasmático na Semana 144 com base no algoritmo *Snapshot* para dolutegravir mais lamivudina versus dolutegravir mais dose fixa de tenofovir/entricitabina) foi atendida. A diferença ajustada nas proporções e IC de 95% para os dados agrupados foi de -1,8% (-5,8, 2,1). As diferenças ajustadas de -3,6 (IC 95%: -9,4, 2,1) para GEMINI-1 e 0,0 (IC 95%: -5,3, 5,3) para GEMINI 2 estavam dentro da margem de não inferioridade pré-especificada de -10%.

O aumento médio na contagem de células T CD4+ foi de 302 células/mm³ no braço DTG+3TC e 300 células/mm³ no braço DTG+FTC/TDF, na Semana 144

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Indivíduos virologicamente suprimidos

A eficácia da associação em dose fixa de DTG/3TC em indivíduos vivendo com HIV, experientes à terapia antirretroviral e virologicamente suprimidos é apoiada por dados de 200 semanas de um estudo de Fase III controlado, de não inferioridade, randomizado, aberto, multicêntrico, de grupo paralelo, sem controle, (TANGO [204862]). Um total de 741 indivíduos adultos vivendo com HIV-1 que estavam em um regime supressivo estável contendo tenofovir alafenamida (TBR) receberam tratamento nos estudos. Os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1: 1 para receber a associação em dose fixa de DTG/3TC uma vez ao dia ou continuar com TBR por até 148 semanas. Na Semana 148, os indivíduos randomizados para continuar com TBR foram trocados para dose fixa de DTG/3TC uma vez ao dia. Todos os indivíduos foram acompanhados até a Semana 200.

A randomização foi estratificada pela classe do terceiro agente na terapia de base (Inibidor da Protease [IP], Inibidor da Integrase [IN] ou Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa [ITRNN]). O desfecho primário de eficácia foi a proporção de indivíduos com HIV-1 RNA plasmático ≥ 50 c/mL (não resposta virológica) conforme a categoria do *Snapshot* FDA na semana 48 (algoritmo de *Snapshot* que ajusta para o fator de estratificação da randomização: classe do terceiro agente de base [IN, IP, ITRNN]).

Na linha de base, a idade média dos indivíduos era de 39 anos, 8% eram do sexo feminino e 21% não brancos, 5% eram da classe C do CDC (AIDS) e 98% tinham a contagem de CD4 + basal ≥ 200 células/mm³; características semelhantes entre os braços de tratamento. Os indivíduos estavam em TARV por uma mediana de 2,8 anos antes do Dia 1 para o braço da associação em dose fixa DTG/3TC e 2,9 anos antes do Dia 1 para o braço TBR. A maioria dos indivíduos usava TBR baseado em INSTI, 78% e 80% nos braços da associação em dose fixa DTG/3TC e TBR, respectivamente.

Na análise primária da Semana 48a dose fixa de DTG/3TC é não inferior ao TBR, com <1% dos indivíduos em ambos os braços experimentando falha virológica (HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL), com base no algoritmo *Snapshot* (Tabela 2)

Tabela 2 Resultados Virológicos do Tratamento Randomizado do TANGO na Semana 48 (algoritmo *Snapshot*)

	Associação em dose fixa de DTG/3TC N=369	TBR N=372
RNA HIV-1 <50 cópias/mL*	93%	93%
Sem resposta virológica (≥ 50 cópias/mL)**	<1%	<1%
Diferença de tratamento† (intervalo de confiança 95%)	-0.3 (-1.2; 0.7)	
Motivos para não-resposta virológica:		
Dados na janela e ≥ 50 cópias/mL	0%	0%
Descontinuou por falta de eficácia	0%	<1%
Descontinuou por outros motivos e ≥ 50 cópias/mL	<1%	0%
Alteração na TARV	0%	0%
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	7%	6%
Motivos		
Descontinuou o estudo devido a evento adverso ou morte	3%	<1%
Descontinuou o estudo por outros motivos	3%	6%
Dados ausentes durante a janela, porém no estudo	0%	<1%
	HIV-1 RNA <50 cópias/mL por covariáveis basais	
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ Basal (células/ mm³)		
<500	92 / 98 (94%)	68 / 74 (92%)
≥ 500	252 / 271 (93%)	278 / 298 (93%)
Classe do terceiro agente basal		
ITRNN	49 / 51 (96%)	42 / 48 (88%)
IN	268 / 289 (93%)	276 / 296 (93%)
IP	27 / 29 (93%)	28 / 28 (100%)
Gênero		
Masculino	323 / 344 (94%)	319 / 339 (94%)
Feminino	21 / 25 (84%)	27 / 33 (82%)
Raça		
Branco	279 / 297 (94%)	272 / 289 (94%)
Afro-Americano/Origem Africana/Outro	65 / 72 (90%)	74 / 83 (89%)
Idade (anos)		
<50	271 / 290 (93%)	260 / 280 (93%)
≥ 50	73 / 79 (92%)	86 / 92 (93%)

*Com base na margem de não inferioridade de 8%, a associação em dose fixa de DTG/3TC é não inferior ao TBR na Semana 48 na análise secundária (proporção de indivíduos alcançando RNA HIV-1 plasmático <50 cópias/mL) uma vez que o limite inferior do IC 95% para a diferença de tratamento ajustada é maior que -8%, baseada no algoritmo *Snapshot*. Diferença ajustada (IC 95%) 0.2 (-3.4; 3.9).

**Com base na margem de não inferioridade de 4%, a associação em dose fixa de DTG/3TC é não inferior ao TBR na Semana 48 na análise primária (proporção de indivíduos com RNA HIV-1 plasmático <50 cópias/mL) uma vez que o limite superior do IC 95% para a diferença de tratamento ajustada é menor que 4%

†Com base na análise estratificada CMH ajustada para a classe do terceiro agente basal (IP, ITRNN, IN).



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento; TBR = regime baseado em tenofovir alafenamida; DTG/3TC = dolutegravir mais lamivudina em associação em dose fixa; IN = Inibidor da Integrase; ITRNN = Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; IP = Inibidor da Protease

Na Semana 96 do estudo TANGO, a proporção de indivíduos com HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (Snapshot) foi de 0,3% e 1,1% nos grupos de dose fixa de DTG/3TC e TBR, respectivamente. Com base em uma margem de não inferioridade de 4%, o de dose fixa de DTG/3TC permaneceu não inferior ao TBR, pois o limite superior do IC de 95% para a diferença de tratamento ajustada (-2,0%, 0,4%) foi inferior a 4% para a população ITT E.

A alteração mediana da linha de base nas contagens de células T CD4+ na Semana 96 foi de 61 células/mm³ no braço de dose fixa de DTG+3TC e 45 células/mm³ no braço TBR.

Na Semana 144, a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 ≥ 50 c/mL (Snapshot) foi de 0,3% e 1,3% nos grupos com dose fixa de DTG/3TC e TBR, respectivamente. Com base em uma margem de não inferioridade de 4%, a dose fixa de DTG/3TC permaneceu não inferior ao TBR, pois o limite superior do IC de 95% para a diferença de tratamento ajustada (-2,4%, 0,2%) foi inferior a 4% para a população ITT E. A alteração mediana da linha de base nas contagens de células T CD4+ na Semana 144 foi de 36 células/mm³ no braço de dose fixa de DTG+3TC e 35 células/mm³ no braço TBR.

Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)

O APR recebeu relatórios de mais de 1.300 exposições ao dolutegravir durante a gravidez, resultando em nascidos com vida. Estes consistem em mais de 870 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 500 exposições durante o segundo / terceiro trimestre e incluíram 29 e 25 defeitos congênitos, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de defeitos entre bebês nascidos com vida e expostos ao dolutegravir no primeiro trimestre foi de 3,3% (2,2%, 4,7%) e no segundo / terceiro trimestre, 5,0% (3,2%, 7,3%).

O APR recebeu relatórios de mais de 13.000 exposições à lamivudina durante a gravidez, resultando em nascidos com vida. Estes consistem em mais de 5.600 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 7.500 exposições durante o segundo / terceiro trimestre e incluíram 173 e 219 defeitos de nascença, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de defeitos entre bebês nascidos com vida expostos à lamivudina no primeiro trimestre foi de 3,1% (2,6, 3,6%) e no segundo / terceiro trimestre, 2,9% (2,5, 3,3%).

Os dados disponíveis do APR não mostram aumento significativo no risco de defeitos congênitos importantes para dolutegravir ou lamivudina em comparação com as taxas de fundo nos dois sistemas de vigilância [Programa de Defeitos Congênitos da área Metropolitana de Atlanta (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program) com 2,72 defeitos por 100 nascidos com vida e o Registro de Defeitos Congênitos do Texas (Texas Birth Defects Registry) com 4,17 por 100 nascidos com vida].

Crianças

Dovato® foi avaliado num ensaio multicêntrico aberto (DANCE) em 32 adolescentes infectados pelo HIV-1 sem tratamento prévio com TARV, ≥ 12 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 25 kg. Dos pacientes avaliáveis com dados de RNA do HIV-1, 87% (26/30) dos participantes atingiram RNA do HIV-1 < 50 c/mL na semana 48 e 88% (22/25) dos participantes atingiram RNA do HIV-1 < 50 c/mL na semana 96.

Em um estudo de Fase I/II, de 48 semanas, multicêntrico, aberto (P1093/ING112578), os parâmetros farmacocinéticos, segurança, tolerabilidade e eficácia de dolutegravir foram avaliados em regimes de combinação em bebês, crianças e adolescentes vivendo com o HIV-1.

Com 24 semanas, 16 de 23 (69%) adolescentes (com 12 a menos de 18 anos de idade) tratados com dolutegravir, uma vez ao dia (35 mg n=4, 50 mg n=19) mais terapia de base otimizada atingiram carga viral de menos de 50 cópias/mL.

Referências Bibliográficas:

Cahn P, Madero JS, Arribas J, Antinori, Ortiz R, Clarke A, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143-155.

VIANI, RM. et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*, 34(11): 1207-13, 2015.

Study 204861 (GEMINI-1) and Study 205543 (GEMINI-2): A Phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallelgroup, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults – Week 48-addendum 01.

Study 204862 (TANGO): A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed on a TAF-based regimen.

Study 205861: An Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Week 48 Efficacy and Safety of a Two-drug Regimen of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) as a Fixed Dose Combination (FDC), in Antiretroviral Therapy (ART)-Naïve HIV-1-infected Adolescents, ≥ 12 to < 18 Years of Age Who Weigh at Least 25 kg – Week 48

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC

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

Código ATC: J05AR25



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Mecanismo de Ação

O dolutegravir inibe a integrase do HIV ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência da fita da integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Os ensaios bioquímicos de transferência da fita usando DNA da integrase do HIV 1 purificado e do substrato pré-processado resultaram em valores de IC_{50} de 2,7 nM e 12,6 nM. *In vitro*, dolutegravir se dissocia lentamente do sítio ativo do complexo integrase-DNA do tipo selvagem ($t_{1/2}$ de 71 horas). A lamivudina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRN) e é um inibidor potente e seletivo do HIV-1 e HIV-2. A lamivudina é metabolizada sequencialmente por quinases intracelulares para o respectivo trifosfato (TP) que é o componente ativo com uma meia-vida intracelular prolongada, corroborando a administração uma vez ao dia (ver Eliminação, em Propriedades Farmacocinéticas abaixo). Lamivudina-TP é um substrato para e um inibidor competitivo da transcriptase reversa (TR) do HIV. No entanto, a sua principal atividade antiviral é por meio da incorporação da forma monofosfato na cadeia do DNA viral, resultando na terminação da cadeia. Lamivudina-TP mostra significativamente menos afinidade para as polimerases do DNA da célula hospedeira.

Efeitos Farmacodinâmicos

Em um estudo randomizado, de variação da dose, os indivíduos vivendo com HIV 1 tratados com a monoterapia de dolutegravir (ING111521) demonstraram atividade antiviral rápida e dose-dependente, com declínios médios desde o período basal até o dia 11 no HIV-1 RNA de 1,5, 2,0 e 2,5 log10 para dolutegravir 2 mg, 10 mg e 50 mg, uma vez ao dia, respectivamente. Esta resposta antiviral foi mantida por 3 a 4 dias após a última dose no grupo com 50 mg.

Atividade antiviral em cultura de células

O dolutegravir exibiu atividade antiviral contra cepas laboratoriais do HIV-1 do tipo selvagem com concentração média do fármaco necessária para efetuar a replicação viral em 50 por cento (EC_{50}) em valores de 0,5 nM (0,21 ng por mL) a 2,1 nM (0,85 ng por mL) em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e células MT-4.

Em um ensaio de suscetibilidade da integrase viral usando a região de codificação da integrase de 13 isolados clinicamente diversos do subtipo B, dolutegravir demonstrou potência antiviral semelhante às cepas laboratoriais de referência, com uma EC_{50} média de 0,52 nM. Quando testado em ensaios com PBMC contra um painel consistindo de 24 isolados clínicos do HIV-1 [grupo M (subtipos A, B, C, D, E, F e G) e grupo O] e 3 isolados clínicos do HIV-2, a média geométrica da EC_{50} foi de 0,20 nM e os valores de EC_{50} variaram de 0,02 a 2,14 nM para HIV-1, enquanto a média geométrica da EC_{50} foi de 0,18 nM e os valores de EC_{50} variaram de 0,09 a 0,61 nM para os isolados do HIV-2.

A atividade antiviral da lamivudina contra o HIV-1 foi avaliada em inúmeras linhas celulares incluindo monócitos e PBMCs usando ensaios de suscetibilidade padrão. Os valores de EC_{50} foram do intervalo de 0,003 a 0,17 μ M. Os valores de EC_{50} da lamivudina contra subtipos diferentes do HIV-1 (A-G) variaram de 0,001 a 0,120 μ M e contra isolados do HIV-2 de 0,003 a 0,120 μ M em PBMCs.

Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais

Nenhum fármaco com atividade anti-HIV inerente teve ação antagonista ao dolutegravir (avaliações *in vitro* foram realizadas em formato de *checkerboard* em combinação com estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroque, adefovir e raltegravir). Além disso, os antivirais sem atividade anti-HIV inerente (ribavirina) não tiveram efeito aparente na atividade do dolutegravir. Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* com lamivudina e outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina).

Efeito do Soro Humano e das Proteínas Séricas

Os estudos *in vitro* sugeriram um deslocamento de 75 vezes na EC_{50} de dolutegravir na presença de soro humano a 100% (pelo método de extrapolação) e a EC_{90} ajustada para proteína (PA- EC_{90}) em PBMCs foi estimada em 64 ng/mL. A concentração mínima do dolutegravir para uma dose única de 50 mg em indivíduos virgens de tratamento com inibidor de integrase foi de 1,20 μ g/mL, 19 vezes mais alta do que a PA- EC_{90} estimada. A lamivudina apresenta farmacocinética linear ao longo do intervalo da dose terapêutica e apresenta baixa ligação à proteína no plasma (menos de 36%).

Resistência *in vitro* e *in vivo* (dolutegravir)

Vírus altamente resistentes ao dolutegravir não foram observados durante a passagem de 112 dias da cepa IIIB, com um *fold change* (FC) máximo de 4,1 vezes observado para as populações de vírus resistentes à passagem com substituições nas posições IN conservadas, S153Y e S153F. A passagem da cepa NL432 do HIV-1 do tipo selvagem na presença de dolutegravir selecionou substituições E92Q (FC do vírus da população de passagem=3,1) e G193E (FC do vírus da população de passagem=3,2) no Dia 56. A passagem adicional de vírus selvagens dos subtipos B, C e A/G na presença de dolutegravir selecionou G118R (FC do mutante direcionado ao sítio=10), S153T e R263K (FC do mutante direcionado ao sítio=1,5).

Indivíduos vivendo com o HIV-1 virgens de tratamento que receberam dolutegravir: Nenhuma mutação resistente ao INI ou aos ITRN de base foi isolada com dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia, nos estudos com pacientes sem tratamento prévio em estudos randomizados de fase III.

Resistência *in vitro* e *in vivo* (lamivudina)

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184I ou M184V próxima ao sítio ativo da TR viral. Esta variante surge durante a seleção *in vitro* e em pacientes vivendo com HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo lamivudina. Os mutantes M184V apresentam suscetibilidade consideravelmente reduzida à lamivudina e mostram redução na capacidade de replicação viral *in vitro*.

Resistência *in vivo* (dolutegravir mais lamivudina)

Nenhum indivíduo que tenha atendido aos critérios de retirada virológica confirmada (CVW) definida pelo protocolo nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 agrupados até a Semana 144 ou no estudo TANGO até a semana 144 teve substituições de resistência a InSTI ou ITRN emergentes. Em pacientes com falha em terapias prévias, porém virgens de tratamento com a classe da integrase (estudo SAILING), as substituições do inibidor de integrase foram observadas em 4/354 pacientes (acompanhamento de 48 semanas) tratados com dolutegravir, que foi administrado em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador. Desses quatro, dois indivíduos apresentaram uma substituição da integrase R263K exclusiva, com um *fold change* máximo de 1,93, um indivíduo teve uma substituição da integrase V151V/I

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

polimórfica, com *fold change* de 0,92 e, um indivíduo tinha mutações na integrase pré-existent e supõe-se que tenha tido experiência prévia a integrase ou sido infectado com vírus resistente à integrase por transmissão. Em pacientes virgens de tratamento com a classe da integrase e com falha no tratamento de primeira linha com ITRNN+ 2 ITRNs (estudo DAWNING) até a Semana 48, 2/314 indivíduos tratados com dolutegravir tiveram substituições da via G118R do inibidor de integrase conferindo *fold changes* do DTG de 15 e 30 com reduções respectivas na capacidade de replicação viral de 6,6 vezes e 18 vezes em comparação ao período basal. As mutações G118R e R263K também foram selecionadas *in vitro* (ver acima).

Resistência cruzada

Vírus mutante a InSTI direcionado ao sítio: A atividade do dolutegravir foi determinada contra um painel de 60 vírus do HIV-1 mutante direcionado ao sítio resistente ao InSTI (28 com substituições únicas e 32 com 2 ou mais substituições). As únicas substituições de resistência ao InSTI T66K, I151L e S153Y conferiram uma redução de mais de 2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,3 vezes a 3,6 vezes em relação à referência). As combinações de múltiplas substituições T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, e substituições em E138/G140/Q148 mostraram uma redução de mais de 2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,5 vezes a 21 vezes em relação à referência).

Isolados clínicos recombinantes: A atividade do dolutegravir foi mensurada para 705 isolados recombinantes resistentes ao raltegravir da prática clínica; 93,9% (662/705) dos isolados tiveram um FC de dolutegravir ≤ 10 e 1,8% tiveram um FC de DTG > 25 . Os mutantes com a via Y143 e N155 tiveram FCs médios de 1,2 e 1,5, respectivamente, enquanto que os FCs médios do mutante Q148 + 1 e mutantes Q148 + ≥ 2 foram de 4,8 e 6,0, respectivamente.

Resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa M184V: A resistência cruzada é limitada dentro da classe do inibidor nucleosídeo dos agentes antirretrovirais. A zidovudina e a estavudina mantêm as suas atividades antirretrovirais contra HIV-1 resistente a lamivudina. O abacavir e o tenofovir mantêm a atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente a lamivudina portando apenas a mutação M184V.

Efeitos no Eletrocardiograma

Em um estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado, 42 indivíduos saudáveis receberam administrações orais de dose única de placebo, dolutegravir 250 mg em suspensão (exposições aproximadamente 3 vezes da dose de 50 mg, uma vez ao dia em estado de equilíbrio) e moxifloxacino (400 mg, controle ativo) em sequência aleatória. O dolutegravir não prolongou o intervalo QTc por 24 horas após a dose. Após o ajuste para o período basal e placebo, a alteração média máxima no QTc com base no método de correção de Fridericia (QTcF) foi de 1,99 ms (IC 95% superior unilateral: 4,53 ms).

Estudos semelhantes não foram realizados com lamivudina.

Efeitos na Função Renal

O efeito do dolutegravir na *clearance* de creatinina sérica (CICr), taxa de filtração glomerular (TFG) usando ioexol como marcador e fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) com uso de para-aminopurato (PAH) como marcador foi avaliado em um estudo aberto, randomizado, de 3 braços, paralelo, controlado por placebo em 37 indivíduos saudáveis, que receberam dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia (n=12), 50 mg duas vezes ao dia (n=13) ou placebo, uma vez ao dia (n=12) por 14 dias. Foi observada uma pequena redução no CICr com dolutegravir na primeira semana de tratamento, compatível com o observado em estudos clínicos. O dolutegravir, nas duas doses, não teve efeito relevante sobre a TFG ou ERPF. Esses dados corroboram os estudos *in vitro* que sugerem que pequenos aumentos na creatinina observados em estudos clínicos são devido à inibição não patológica do transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCT2) nos túbulos renais proximais, o que medeia a secreção tubular da creatinina.

Na análise agrupada dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 em pacientes adultos virgens ao tratamento na análise da semana 144, dolutegravir mais lamivudina foi associado a impacto mais baixo nos parâmetros da segurança renal em comparação a dolutegravir mais a associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina. O grupo dolutegravir mais lamivudina teve um aumento significativamente maior na TFG estimada usando a equação CKD-EPI ajustada para creatinina C, em comparação ao grupo dolutegravir mais associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina (alteração média ajustada desde o período basal de 12,2 e 10,6 mL/min/1,73 m², respectivamente; p < 0,008). A alteração desde a análise do período basal mostrou que as razões de albumina/creatinina urinária e proteína/creatinina foram mais baixas no grupo dolutegravir mais lamivudina em comparação ao grupo dolutegravir mais associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina (razão de ; a diferença foi estatisticamente significativa para a relação proteína/creatinina albumina/creatinina urinária da semana 144/período basal de 1,046 e 1,104, respectivamente; p = 0,261 e razão de proteína/creatinina da semana 144/período basal de 0,994 e 1,193, respectivamente; p < 0,001). As retiradas do estudo devido a eventos adversos relacionados à função renal ou por atender aos critérios pré-definidos de toxicidade renal (TFG < 50 mL/min/1,73m²) foram observadas com mais frequência em indivíduos no grupo dolutegravir mais associação em dose fixa de tenofovir/entricitabina em comparação ao grupo dolutegravir mais lamivudina.

Propriedades Farmacocinéticas

Quando administrado em jejum, a bioequivalência foi atingida para dolutegravir, ao comparar o comprimido da associação em dose fixa de DTG/3TC ao dolutegravir 50 mg coadministrado com lamivudina 300 mg, para AUC e C_{máx}.

Quando administrado em jejum, a bioequivalência foi atingida para AUC de lamivudina, quando comparado o comprimido da associação em dose fixa de DTG/3TC à lamivudina 300 mg coadministrado com dolutegravir 50 mg. A C_{máx} de lamivudina para o comprimido da associação em dose fixa de DTG/3TC foi 32% mais alta do que lamivudina 300 mg coadministrada com dolutegravir 50 mg. Após a administração de múltiplas doses orais de Dovato® em indivíduos vivendo com HIV e experimentados ao tratamento no estudo de fase III TANGO, AUC e C_{máx} de dolutegravir e lamivudina no estado de equilíbrio foram similares às exposições históricas em adultos.

Absorção

O dolutegravir e a lamivudina são rapidamente absorvidos após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de dolutegravir não foi estabelecida. A biodisponibilidade absoluta da lamivudina oral em adultos é de 80 a 85%. Para a associação em dose fixa de DTG/3TC, o tempo mediano até as concentrações máximas no plasma (T_{máx}) é de 2,5 horas para dolutegravir e 1,0 hora para lamivudina, quando administrado em jejum.

Após doses orais múltiplas de dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia, a média geométrica das estimativas dos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio é de 53,6 microgramas.h/mL para AUC₂₄, 3,67 microgramas/mL para C_{máx}, e 1,11 microgramas/mL para C₂₄. Após a



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

administração de doses orais múltiplas de lamivudina 300 mg, uma vez ao dia, por sete dias, a $C_{\text{máx}}$ média no estado de equilíbrio é de 2,04 microgramas/mL e a AUC_{24} média é de 8,87 microgramas.h/mL.

Efeito do Alimento

A administração do comprimido da associação em dose fixa de DTG/3TC com uma refeição com alto teor de gordura aumentou a AUC e $C_{\text{máx}}$ de dolutegravir em 33% e 21%, respectivamente e reduziu a $C_{\text{máx}}$ de lamivudina em 30% em comparação à condição de jejum. A AUC de lamivudina não foi afetada por uma refeição com alto teor de gordura. Essas alterações não são clinicamente significativas. A associação em dose fixa de DTG/3TC pode ser administrada com ou sem alimento.

Distribuição

O volume aparente de distribuição do dolutegravir (após administração oral da formulação em suspensão, V_d/F) é estimada em 12,5 L. Estudos com doses intravenosas de lamivudina mostraram que o volume aparente de distribuição médio é de 1,3 L/kg.

O dolutegravir é altamente ligado (aproximadamente 99,3%) a proteínas no plasma humano com base nos dados *in vitro*. A ligação de dolutegravir a proteínas no plasma ocorreu independente da concentração. As razões de concentração da radioatividade relacionada ao medicamento no sangue total e no plasma foram, em média, entre 0,441 e 0,535, indicando associação mínima da radioatividade com componentes celulares do sangue. A fração livre de dolutegravir no plasma é estimada em aproximadamente 0,2 a 1,1% em indivíduos saudáveis, aproximadamente 0,4 a 0,5% em indivíduos com comprometimento hepático moderado, e de 0,8 a 1,0% em indivíduos com comprometimento renal grave e 0,5% em pacientes vivendo com HIV-1. A lamivudina apresenta farmacocinética linear ao longo do intervalo de dose terapêutico e apresenta baixa ligação à proteína no plasma (menos de 36%).

O dolutegravir e a lamivudina estão presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 12 indivíduos virgens ao tratamento que receberam um regime de dolutegravir mais abacavir/lamivudina por 16 semanas, a concentração de dolutegravir no LCR foi, em média, de 15,4 ng/mL na Semana 2 e 12,6 ng/mL na Semana 16, variando de 3,7 a 23,2 ng/mL (comparável à concentração não ligada no plasma). A razão da concentração no LCR: plasma de dolutegravir variou de 0,11 a 2,04%. As concentrações de dolutegravir no LCR excederam a IC_{50} , corroborando a redução mediana desde o período basal no HIV-1 RNA no LCR de 2,2 log após 2 semanas e 3,4 log após 16 semanas de terapia (ver Propriedades Farmacodinâmicas, acima). A razão média das concentrações de lamivudina no LCR/soro 2 a 4 h após a administração oral foi aproximadamente de 12%. O verdadeiro grau de penetração no SNC de lamivudina e sua relação com qualquer eficácia clínica são desconhecidos.

O dolutegravir está presente no trato genital feminino e masculino. A AUC no líquido cervicovaginal, tecido vertebral e tecido vaginal foi de 6 a 10% daquela correspondente ao plasma no estado de equilíbrio. A AUC foi de 7% no sêmen e de 17% no tecido retal, daquela correspondente ao plasma no estado de equilíbrio.

Metabolismo

O dolutegravir é principalmente metabolizado por meio da UGT1A1 com um componente de menor importância da CYP3A (9,7% da dose total administrada em um estudo de balanço de massa no ser humano). O dolutegravir é o composto circulante predominante no plasma; a eliminação renal do medicamento inalterado é baixa (<1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total é excretada de modo inalterado nas fezes. Não se sabe se toda ou parte dela deve-se ao medicamento não absorvido ou à excreção biliar do conjugado glicuronídeo, que pode ser adicionalmente degradado para formar o composto original no lúmen intestinal. Trinta e um por cento da dose oral total é excretado na urina, representado por glicuronídeo de dolutegravir (18,9% da dose total), metabólito da N-desalquilação (3,6% da dose total) e um metabólito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total).

O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. A lamivudina é predominantemente eliminada inalterada por excreção renal. A probabilidade de interações metabólicas com lamivudina é baixa devido ao pequeno grau de metabolismo hepático (menos de 10%).

Eliminação

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

A meia-vida de eliminação observada para lamivudina é de 18 a 19 horas. Para pacientes que receberam lamivudina 300 mg, uma vez ao dia, a meia-vida terminal intracelular de lamivudina-TP foi de 16 a 19 horas. O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, predominantemente por *clearance* renal (maior que 70%) por meio do sistema de transporte catiônico orgânico.

Populações Especiais de Pacientes

Crianças

No estudo DANCE, que incluiu 32 adolescentes infectados pelo HIV-1 sem tratamento prévio com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos e pesando pelo menos 25 kg, foi avaliada a farmacocinética do dolutegravir e da lamivudina. A dosagem de dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg uma vez ao dia resultou em exposições ao dolutegravir e à lamivudina em adolescentes comparáveis às observadas em adultos que receberam dolutegravir 50 mg e lamivudina 300 mg uma vez ao dia (Tabela 3).

Tabela 3 Parâmetros farmacocinéticos após Dovato® em adolescentes participantes com idade entre 12 e 18 anos com peso mínimo de 25 kg (n=32)

Idade/peso	Dose de dolutegravir	Estimativas de Parâmetros Farmacocinéticos do dolutegravir Média Geométrica (CV%)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ μg.h/mL	C _{máx} μg/mL	C ₂₄ μg/mL
12 a <18 anos ≥ 25 kg	Dolutegravir 50 mg uma vez ao dia	78,2 (91,6)	6,71 (69,5)	1,46 (154)
12 a <18 anos ≥ 25 kg	Lamivudina 300 mg uma vez ao dia	14,7 (112)	2,95 (82,8)	0,106 (312)

Além disso, em um estudo pediátrico (P1093/ING112578) incluindo 23 adolescentes infectados pelo HIV-1 com experiência com tratamento antirretroviral com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos, a farmacocinética do dolutegravir foi avaliada em 10 adolescentes e demonstrou



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

que dolutegravir 50 mg uma vez por dia resultou na exposição ao dolutegravir em indivíduos pediátricos comparável à observada em adultos que receberam 50 mg de dolutegravir uma vez ao dia.

Idosos

A análise farmacocinética da população de dolutegravir usando dados em adultos vivendo com HIV-1 mostrou que não houve efeito clinicamente relevante da idade na exposição do dolutegravir.

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

Disfunção renal

Dados farmacocinéticos foram obtidos para dolutegravir e lamivudina isoladamente. A associação em dose fixa de DTG/3TC não deve ser usada em pacientes com *clearance* de creatinina de menos de 30 mL/min porque, embora não seja necessário ajuste posológico de dolutegravir em pacientes com comprometimento renal, é necessária a redução na dose para o componente lamivudina.

Estudos com lamivudina mostram que as concentrações no plasma (AUC) estão aumentadas em pacientes com disfunção renal devido ao *clearance* reduzido.

O *clearance* renal do medicamento não alterado é uma via de eliminação de menor importância para o dolutegravir. Foi realizado um estudo da farmacocinética do dolutegravir em indivíduos com comprometimento renal grave (ClCr <30 mL/min). Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com comprometimento renal grave (ClCr <30 mL/min) e indivíduos saudáveis pareados.

Disfunção hepática

Os dados farmacocinéticos foram obtidos para dolutegravir e lamivudina individualmente.

Dados obtidos para lamivudina em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave e para dolutegravir em pacientes com comprometimento hepático moderado mostram que a farmacocinética não é significativamente afetada pela disfunção hepática. O dolutegravir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Em um estudo comparando 8 indivíduos com comprometimento hepático moderado (categoria B de acordo com Child-Pugh) a 8 controles adultos saudáveis pareados, a exposição à dose única de 50 mg de dolutegravir foi semelhante entre os dois grupos. O efeito do comprometimento hepático grave na farmacocinética de dolutegravir não foi estudado.

Polimorfismos em Enzimas Metabolizadoras do Medicamento

Não existe evidência de que polimorfismos comuns em enzimas metabolizadoras do fármaco alteram a farmacocinética do dolutegravir para um grau clinicamente significativo. Em uma metanálise usando amostras farmacogenômicas coletadas em estudos clínicos em indivíduos saudáveis, os indivíduos com genótipos UGT1A1 (n=7) conferindo baixo metabolismo do dolutegravir apresentaram um *clearance* 32% mais baixo de dolutegravir e AUC 46% mais alta em comparação aos indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1 (n=41). Polimorfismos em CYP3A4, CYP3A5 e NR1I2 não foram associados a diferenças na farmacocinética do dolutegravir.

Gênero

As análises farmacocinéticas da população não revelaram efeito clinicamente relevante do gênero na exposição do dolutegravir.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de lamivudina entre homens e mulheres.

Raça

As análises farmacocinéticas da população usando dados farmacocinéticos agrupados dos estudos de Fase IIb e Fase III em adultos para dolutegravir não revelaram efeito clinicamente relevante da raça na exposição do dolutegravir. A farmacocinética do dolutegravir após administração de dose única oral a indivíduos japoneses parece ser semelhante aos parâmetros observados em ocidentais (EUA).

Não existe evidência de que seria necessário um ajuste na dose de dolutegravir ou lamivudina com base nos efeitos da raça nos parâmetros farmacocinéticos.

Coinfecção com Hepatite B ou C

A análise farmacocinética da população indicou que a coinfecção com o vírus da hepatite C não teve efeito clinicamente relevante na exposição ao dolutegravir. Existem dados farmacocinéticos limitados sobre indivíduos com coinfecção com hepatite B (ver Advertências e Precauções).

Gravidez

A farmacocinética da lamivudina durante a gravidez é semelhante a aquela de adultos não-grávidos. Em seres humanos, consistente com a transmissão passiva de lamivudina pela placenta, as concentrações de lamivudina no soro do bebê no nascimento foram semelhantes a aquelas no soro materno e do cordão umbilical no parto.

Não existem dados farmacocinéticos sobre o uso de dolutegravir na gravidez.

4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicada a administração de **Dovato®** a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir, a lamivudina, ou a qualquer um dos excipientes.

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

Este medicamento é contraindicado para uso em combinação com dofetilida, pilsicainida ou fampridina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As advertências e precauções especiais relevantes ao dolutegravir e lamivudina estão incluídas nesta seção. Não existem precauções e advertências adicionais relevantes a **Dovato®**.

Reações de hipersensibilidade

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Reações de hipersensibilidade foram relatadas com inibidores de integrase, incluindo dolutegravir, foram caracterizadas por erupção cutânea, sintomas gerais inespecíficos e, às vezes, disfunção de órgãos, incluindo lesão hepática grave. Descontinuar imediatamente o uso de **Dovato®** e outros agentes suspeitos se ocorrer sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, entre outros, erupção cutânea intensa ou erupção cutânea acompanhada por febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, formação de vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema). Deve-se monitorar o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas e a terapia apropriada deve ser iniciada. O atraso na interrupção do tratamento com **Dovato®** ou outros medicamentos suspeitos após o início da hipersensibilidade pode resultar em uma reação com risco à vida.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

A acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos isoladamente ou em combinação, incluindo lamivudina. A maioria desses casos ocorreu em mulheres.

As características clínicas que podem ser indicativas do desenvolvimento da acidose láctica incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda de peso súbita e inexplicável, sintomas gastrointestinais e sintomas respiratórios (dispneia e taquipneia).

Deve ter cautela ao administrar **Dovato®** a pacientes com fatores de risco conhecidos para doença hepática. O tratamento com **Dovato®** deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver achados clínicos ou laboratoriais sugerindo acidose láctica com ou sem hepatite (que podem incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações acentuadas nas transaminases).

Lipídeos séricos e glicemia

Os níveis de lipídeos séricos e de glicose no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral. Controle da doença e alterações no estilo de vida também podem ser fatores contribuintes. Deve ser dada atenção à medição de lipídeos séricos e da glicemia. Transtornos lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes vivendo com HIV e imunodeficiência grave no momento do início da terapia antirretroviral (TARV), pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e isto pode causar condições clínicas graves ou o agravamento dos sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas ou meses do início da TARV. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma inflamatório deve ser avaliado sem atraso e o tratamento iniciado, quando necessário. Também foi relatada a ocorrência de distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) no contexto da reconstituição imune; no entanto, o momento de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento e, algumas vezes, pode ser uma apresentação atípica.

As elevações na bioquímica hepática, consistentes com a síndrome de reconstituição imune, foram observadas em alguns pacientes coinfectados com hepatite B e/ou C no início da terapia com dolutegravir. O monitoramento da bioquímica hepática é recomendado em pacientes com coinfeção pela hepatite B e/ou C (ver Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B (HBV), abaixo e Reações Adversas).

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B (HBV)

Todos os pacientes vivendo com HIV-1 devem ser testados para a presença de HBV antes do início do tratamento com **Dovato®**.

Dovato® contém lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O dolutegravir diminui essa atividade. A monoterapia com lamivudina é não é geralmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência da hepatite B é alto. Portanto, se o **Dovato®** for utilizado em pacientes coinfectados com hepatite B, um antiviral adicional é, normalmente, necessário.

Deve ser aplicada diligência especial no início ou manutenção da terapia efetiva da hepatite B ao iniciar a terapia com **Dovato®** em pacientes coinfectados com a hepatite B.

Os estudos clínicos e o uso comercial de lamivudina demonstraram que alguns pacientes com doença crônica pelo HBV podem apresentar evidência clínica ou laboratorial de hepatite recorrente após a descontinuação de lamivudina, que pode ter consequências mais graves em pacientes com doença hepática descompensada. Se **Dovato®** for descontinuado em pacientes coinfectados com HBV, deve ser considerado o monitoramento periódico dos testes de função hepática e marcadores de replicação do HBV.

Infecções oportunistas

Os pacientes que receberem **Dovato®** ou qualquer outra terapia antirretroviral podem ainda desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob observação clínica criteriosa por médicos com experiência no tratamento dessas doenças associadas ao HIV.

Interações Medicamentosas

Deve ser praticada cautela ao coadministrar medicações (com prescrição ou não) que possam reduzir a exposição de dolutegravir, lamivudina ou medicações que podem ter a sua exposição alterada pelo **Dovato®** (ver Interações Medicamentosas).

A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia, quando administrada com rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João, etravirina (sem reforço com inibidores de protease), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, (ver Interações Medicamentosas).

O dolutegravir não deve ser coadministrado com antiácidos contendo cátions polivalentes. Recomenda-se, portanto que **Dovato®** seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após esses medicamentos (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se que **Dovato®** seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após o uso de suplementos de cálcio ou ferro ou, como alternativa, administrado com alimento (ver Interações Medicamentosas).

O dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Um ajuste na dose de metformina deve ser considerado ao iniciar e interromper a coadministração de **Dovato®** com este medicamento para manter o controle glicêmico (ver Interações Medicamentosas).

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de dolutegravir ou lamivudina na fertilidade masculina ou feminina em humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos de dolutegravir ou lamivudina na fertilidade masculina ou feminina (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Gravidez

Há informações limitadas do uso de **Dovato®** na gravidez. **Dovato®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto.

Informações sobre os componentes individuais

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

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

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

A incidência de defeitos no tubo neural na população geral varia de 0,5-1 caso por 1.000 nascimentos vivos.

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

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

Em estudos de toxicidade reprodutiva em animais com dolutegravir, não foram identificados resultados adversos no desenvolvimento, incluindo defeitos no tubo neural (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).

O dolutegravir atravessa facilmente a placenta em humanos. Em mulheres grávidas com HIV, as concentrações médias (intervalo) de dolutegravir no cordão umbilical fetal foram 1,28 (1,21 a 1,28) vezes maiores em comparação com as concentrações plasmáticas periféricas maternas.

Não há informações suficientes sobre os efeitos do dolutegravir em recém-nascidos.

Houve relatos de elevações leves, transitórias nos níveis séricos de lactato, que podem ser devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e bebês expostos *in utero* ou no periparto a inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNs). A relevância clínica de elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Também houve relatos muito raros de atraso no desenvolvimento, convulsões e outras doenças neurológicas. No entanto, uma relação causal entre esses eventos e a exposição ao ITRN *in utero* ou no periparto não foi estabelecida. Esses achados não afetam as recomendações atuais para uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

A lamivudina foi associada a achados em estudos de toxicidade reprodutiva em animais (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).

Lactação

Os especialistas de saúde recomendam que mulheres vivendo com o HIV não amamentem seus bebês para evitar a transmissão do HIV. Em locais onde a alimentação com fórmula não é viável, as diretrizes oficiais locais de lactação e tratamento devem ser seguidas ao considerar a amamentação durante a terapia antirretroviral.

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

Em um estudo após dose oral repetida de 150 mg de lamivudina, duas vezes ao dia (administrada em combinação com 300 mg de zidovudina, duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina, duas vezes ao dia, lamivudina foi excretada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes a aquelas encontradas no soro. Em outros estudos após dose oral repetida de 150 mg de lamivudina, duas vezes ao dia (administrada em combinação com 300 mg de zidovudina ou como uma associação em dose fixa), a razão leite materno: plasma materno variou entre 0,6 e 3,3. As concentrações medianas de lamivudina no soro infantil variaram entre 18 e 28 ng/mL e não foram detectáveis em um dos estudos (sensibilidade do ensaio de 7 ng/mL). Os níveis intracelulares de lamivudina trifosfato (metabólito ativo de lamivudina) nos bebês lactentes não foram mensurados e, portanto, a relevância clínica das concentrações séricas do composto original é desconhecida.

Categoria D de risco na gravidez.

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



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Carcinogênese/mutagênese

O dolutegravir não foi mutagênico ou clastogênico usando testes *in vitro* em bactérias e cultura de células de mamíferos e um ensaio *in vivo* de micronúcleo de roedores. O dolutegravir não foi carcinogênico em estudos de longa duração em camundongos e ratos.

A lamivudina não foi mutagênica em testes bacterianos, porém, como muitos análogos nucleosídeos, mostra atividade nos testes *in vitro* em mamíferos, como o ensaio do linfoma no camundongo. Isto é consistente com a atividade conhecida de outros análogos nucleosídeos. Os resultados dos dois testes *in vivo* de micronúcleo do rato com lamivudina foram negativos.

A lamivudina não mostrou atividade genotóxica em estudos *in vivo* adicionais em ratos (análise da metáfase na medula óssea e síntese do DNA não programado). Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de longa duração em camundongos e ratos não mostraram potencial carcinogênico em exposições aproximadamente 12 a 72 vezes maiores do que os níveis plasmáticos clínicos.

Toxicologia Reprodutiva

Fertilidade:

Os estudos na fertilidade em ratos mostraram que dolutegravir e lamivudina não tiveram efeito na fertilidade masculina ou feminina.

O dolutegravir não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses de até 1000 mg/kg/dia, a dose mais alta testada (33 vezes a exposição clínica de 50 mg no ser humano, com base na AUC).

Gravidez:

Dolutegravir e lamivudina demonstraram atravessar a placenta em estudos de toxicidade reprodutiva em animais.

A administração oral de dolutegravir a ratas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diariamente a partir dos dias 6 ao 17 de gestação não causou toxicidade materna, toxicidade no desenvolvimento ou teratogenicidade (37,9 vezes a exposição clínica de 50 mg no ser humano, com base na AUC).

A administração oral de dolutegravir a coelhas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diariamente a partir dos dias 6 a 18 de gestação não causou toxicidade no desenvolvimento ou teratogenicidade (0,56 vezes a exposição clínica de 50 mg no ser humano, com base na AUC). Em coelhos, a toxicidade materna (redução no consumo alimentar, ausência/poucas fezes/urina, supressão no ganho de peso corporal) foi observada na dose de 1000 mg/kg (0,56 vezes a exposição clínica de 50 mg no ser humano, com base na AUC).

A lamivudina não foi teratogênica em estudos com animais, porém houve indicações de um aumento nas mortes embrionárias iniciais em coelhos em níveis de exposição comparáveis a humanos. No entanto, não houve evidência de perda embrionária em ratos em níveis de exposição aproximadamente 32 vezes a exposição clínica (com base na C_{max}).

Toxicologia e/ou farmacologia em animais

O efeito do tratamento diário prolongado com doses altas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade com doses orais repetidas em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância ou irritação gastrointestinal em ratos e macacos em doses que produzem exposições sistêmicas aproximadamente 30 e 1,2 vezes a exposição clínica de 50 mg no ser humano, com base na AUC, respectivamente. Como a intolerância gastrointestinal é considerada como sendo devido à administração local do medicamento, as medidas em mg/kg ou mg/m² são determinantes apropriados de cobertura da segurança para esta toxicidade. Intolerância GI em macacos ocorreu com 30 vezes a dose equivalente em mg/kg no ser humano (com base em um ser humano com 50 kg) e 11 vezes a dose equivalente em mg/m² no ser humano para uma dose clínica diária total de 50 mg.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos para investigar o efeito de **Dovato®** na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não foi previsto um efeito prejudicial nessas atividades, considerando a farmacologia desses fármacos. A condição clínica do paciente e o perfil de eventos adversos de **Dovato®** devem ser considerados ao avaliar a capacidade do paciente em dirigir ou operar máquinas.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como **Dovato®** contém dolutegravir e lamivudina, quaisquer interações que foram identificadas com esses agentes podem ocorrer com **Dovato®**. Devido às vias diferentes de metabolismo e eliminação, não são esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas entre dolutegravir e lamivudina.

Efeito de dolutegravir e lamivudina na farmacocinética de outros agentes

Não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de fármacos que forem substratos de enzimas do citocromo P450, uridina difosfato glicuronil transferase (UGT) ou os transportadores glicoproteína P (Pgp), proteína de resistência do câncer de mama (BCRP), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cátion orgânico (OCT) 1, proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP) 2 ou MRP4.

In vitro, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca ($IC_{50} > 50 \mu M$) das enzimas do citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ou UGT2B7 ou os transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, dolutegravir não induziu CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. *In vivo*, dolutegravir não teve um efeito no midazolam, um marcador de CYP3A4. Com base nesses dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de fármacos que forem substratos dessas enzimas ou transportadores (p. ex., inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease, abacavir, zidovudina, maraviroque, analgésicos opioides, antidepressivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inibidores de bomba de prótons, agentes para disfunção erétil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

Em estudos de interação medicamentosa, dolutegravir não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética dos seguintes fármacos: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir e contraceptivos orais contendo norgestimato e etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inibiu o OCT2 renal ($IC_{50} = 1,93 \mu M$), o transportador de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34 \mu M$) e MATE2-K ($IC_{50} = 24,8 \mu M$). Considerando a exposição *in vivo* de dolutegravir, ele possui um baixo potencial de afetar o

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

transporte de substratos MATE2-K *in vivo*. *In vivo*, dolutegravir aumenta as concentrações plasmáticas de fármacos cuja excreção é dependente de OCT2 ou MATE1 (dofetilida, pilsicainida, fampridina (também conhecida como dalfampridina metformina) (ver Tabela 4).

In vitro, dolutegravir inibiu os transportadores renais basolaterais: OAT1 ($IC_{50} = 2,12 \mu M$) e OAT3 ($IC_{50} = 1,97 \mu M$). No entanto, dolutegravir não teve efeito notável na farmacocinética *in vivo* dos substratos OAT tenofovir e para amino-hipurato e, portanto, possui baixa propensão de causar interações medicamentosas por meio da inibição de transportadores de OAT.

A lamivudina não inibe ou induz enzimas do CYP (como CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6) e demonstra ausência de inibição ou inibição fraca dos transportadores de medicamento OATP1B1, OATP1B3, BCRP e Pgp, OCT3, MATE1 ou MATE2-K. Portanto, não se espera que a lamivudina afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

Embora a lamivudina seja um inibidor de OCT1 e OCT2 *in vitro*, ela possui baixo potencial de afetar as concentrações plasmáticas de substratos desses transportadores na dose terapêutica (300mg) / exposição.

Efeito de outros agentes na farmacocinética de dolutegravir e lamivudina

O dolutegravir é eliminado principalmente por meio do metabolismo por UGT1A1. O dolutegravir também é um substrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP; portanto, fármacos que induzem essas enzimas ou transportadores podem reduzir a concentração de dolutegravir no plasma e reduzir o efeito terapêutico deste. A coadministração de dolutegravir e outros fármacos que inibem UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 e/ou Pgp pode aumentar a concentração de dolutegravir no plasma (ver Tabela 4).

In vitro, dolutegravir não é um substrato do polipeptídeo transportador de ânion orgânico humano (OATP)1B1, OATP1B3 ou OCT1; portanto, não se espera que fármacos que modulam somente esses transportadores afetem a concentração de dolutegravir no plasma.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João, etravirina (sem reforço com inibidores de protease), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir reduziram individualmente as concentrações plasmáticas de dolutegravir de maneira significativa e requerem o ajuste na dose de dolutegravir para 50 mg, duas vezes ao dia. O dolutegravir isolado (Tivicay®) está disponível para os casos em que é necessário o ajuste na dose devido a interações medicamentosas. Uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após Dovato®. Nesses casos, o médico deve consultar a bula de Tivicay®.

A probabilidade de interações metabólicas com lamivudina é baixa devido à limitação no metabolismo e ligação de proteína no plasma e *clearance* renal quase completo. A lamivudina não é significativamente metabolizada por enzimas do CYP. Embora a lamivudina seja um substrato da BCRP e Pgp *in vitro*, é pouco provável que os inibidores desses transportadores de efluxo afetem a disposição de lamivudina devido a sua alta biodisponibilidade. A lamivudina é um substrato *in vitro* de MATE1, MATE2-K e OCT2. A trimetoprima (um inibidor desses transportadores de medicamento) demonstrou aumentar as concentrações de lamivudina no plasma; no entanto, o aumento resultante foi de tal magnitude que um ajuste na dose não é recomendado, visto que não se espera que tenha significância clínica. A lamivudina é um substrato do transportador de captação hepática OCT1. Como a eliminação hepática desempenha um papel menor no *clearance* de lamivudina, é pouco provável que as interações medicamentosas devido à inibição de OCT1 sejam de significância clínica.

As interações medicamentosas selecionadas estão apresentadas nas Tabelas 4 e 5. As recomendações são baseadas em estudos de interação medicamentosa ou interações previstas devido à magnitude esperada de interação e potencial para eventos adversos graves ou perda da eficácia. Não se espera que Dovato® seja coadministrado com outros agentes antivirais do HIV-1 e, as informações fornecidas são para referência.

Tabela 4 Interações medicamentosas estudadas com dolutegravir

Classe do Fármaco Concomitante: Nome do Fármaco	Efeito na Concentração de dolutegravir ou Fármaco Concomitante	Comentário Clínico
Agentes Antivirais do HIV-1		
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: etravirina (ETR) sem reforço com inibidores de protease	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	A etravirina sem reforço com inibidores de protease reduziu a concentração de dolutegravir no plasma. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia para pacientes que recebem etravirina sem reforço com inibidores de protease. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir aproximadamente 12 horas após Dovato®. Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
Inibidor de Protease: lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV+ETR)	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	A combinação lopinavir/ritonavir e etravirina não alteraram a concentração de dolutegravir no plasma em um grau clinicamente relevante. Não é necessário o ajuste na dose.
Inibidor de Protease: darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV+ETR)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	A combinação darunavir/ritonavir e etravirina não alteraram a concentração de dolutegravir no plasma em um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: efavirenz (EFV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	O efavirenz reduziu as concentrações de dolutegravir no plasma. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com efavirenz. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

		Dovato® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: nevirapina	dolutegravir ↓	A coadministração com nevirapina tem o potencial de reduzir a concentração de dolutegravir no plasma devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito de nevirapina na exposição de dolutegravir é possivelmente semelhante a ou menor do que a de efavirenz. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrada com nevirapina. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após Dovato® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
Inibidor de Protease: atazanavir (ATV)	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔	O atazanavir aumentou a concentração de dolutegravir no plasma. Não é necessário ajuste na dose.
Inibidor de Protease: atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	A combinação atazanavir/ritonavir aumentou a concentração de dolutegravir no plasma. Não é necessário ajuste na dose.
Inibidor de Protease: tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _t ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	A combinação tipranavir/ritonavir reduz as concentrações de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia para pacientes que recebem tipranavir/ritonavir. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após Dovato® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
Inibidor de Protease: fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	A combinação fosamprenavir/ritonavir reduz as concentrações de dolutegravir, mas, com base em dados limitados, não resultou em redução da eficácia em estudos de Fase III. Não é necessário ajuste na dose em pacientes virgens ao tratamento com INI.
Inibidor de Protease: nelfinavir	dolutegravir ↔	Esta interação não foi estudada. Embora um inibidor da CYP3A4, um aumento não é esperado, com base nos dados de outros inibidores. Não é necessário ajuste na dose.
Inibidor de Protease: lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ C _t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	A combinação lopinavir/ritonavir não alterou a concentração de dolutegravir no plasma em um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose.
Inibidor de Protease: darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C _t ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	A combinação darunavir/ritonavir não alterou a concentração de dolutegravir no plasma em um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose.
Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa: tenofovir (TDF)	dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{máx} ↓ 3% C _t ↓ 8% tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 9% C _t ↑ 19%	O tenofovir não alterou a concentração de dolutegravir no plasma para um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose.
Outros Agentes		

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

dofetilida pilsicainida	dofetilida ↑ pilsicainida ↑	A coadministração de dolutegravir tem o potencial de aumentar a concentração de dofetilida ou pilsicainida no plasma por meio da inibição do transportador OCT2; a coadministração não foi estudada. A coadministração de dofetilida ou pilsicainida com dolutegravir é contraindicada devido a possível toxicidade com risco à vida causada por concentração alta de dofetilida ou pilsicainida.
fampridina (também conhecida como dalfampridina)	fampridina ↑	A coadministração de dolutegravir, embora não estudada, tem o potencial de causar convulsões devido ao aumento da concentração plasmática de fampridina via inibição do transportador OCT2. A coadministração de dolutegravir com fampridina é contraindicada.
carbamazepina	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _t ↓ 73%	A carbamazepina reduziu a concentração de dolutegravir no plasma. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia, para pacientes que recebem carbamazepina. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após Dovato® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
fenitoína fenobarbital Erva de São João	dolutegravir ↓	A coadministração com esses indutores metabólicos possui o potencial de reduzir a concentração de dolutegravir no plasma devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito desses indutores metabólicos na exposição de dolutegravir é possivelmente semelhante ao da carbamazepina. A dose recomendada de dolutegravir é 50 mg, duas vezes ao dia para pacientes que recebem esses indutores metabólicos. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após Dovato® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
oxcarbazepina	dolutegravir ↓	Esta interação não foi estudada. Embora seja um indutor da CYP3A4, não se espera uma redução clinicamente significativa no dolutegravir, com base nos dados de outros indutores. Não é necessário ajuste na dose.
omeprazol	dolutegravir ↔	O omeprazol não alterou as concentrações de dolutegravir no plasma para um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose.
Antiácidos contendo cátions polivalentes (p. ex., Mg, Al)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	A coadministração de antiácidos contendo cátions polivalentes reduziu a concentração de dolutegravir no plasma. Recomenda-se que Dovato® seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após receber produtos antiácidos contendo cátions polivalentes.
Suplementos de cálcio	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Recomenda-se que Dovato® seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após receber produtos contendo cálcio ou, como alternativa, administrar com alimento.
Suplementos de ferro	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Recomenda-se que Dovato® seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após receber produtos contendo ferro ou, como alternativa, administrar com alimento.
metformina	metformina ↑ Quando coadministrada com dolutegravir 50 mg 1x/dia: metformina AUC ↑ 79% C _{máx} ↑ 66% Quando coadministrada com dolutegravir 50 mg 2x/dia: metformina AUC ↑ 145% C _{máx} ↑ 111%	A coadministração de dolutegravir aumentou a concentração de metformina no plasma. Um ajuste na dose de metformina deve ser considerado ao iniciar e interromper a coadministração de Dovato® com metformina, para manter o controle glicêmico.

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

rifampicina	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72%	A rifampicina reduziu a concentração de dolutegravir no plasma. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg, duas vezes ao dia, para pacientes que recebem rifampicina. Como Dovato® é um comprimido de dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após Dovato® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir isolado.
Contraceptivos orais [etinilestradiol (EE) e norelgestromina (NGMN)]	Efeito do dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _t ↑ 2% Efeito do dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 7%	O dolutegravir não alterou as concentrações de etinilestradiol e norelgestromina no plasma em um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose de contraceptivos orais quando coadministrado com Dovato® .
metadona	Efeito do dolutegravir: metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	O dolutegravir não alterou as concentrações de metadona no plasma em um grau clinicamente relevante. Não é necessário ajuste na dose de metadona quando coadministrada com Dovato® .
daclatasvir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% daclatasvir ↔	O daclatasvir não alterou a concentração de dolutegravir no plasma em um grau clinicamente relevante. O dolutegravir não alterou a concentração de daclatasvir no plasma. Não é necessário ajuste na dose.

Abreviações: ↑ = Aumento; ↓ = redução; ↔ = sem alteração significativa; AUC = área sob a curva da concentração versus tempo; C_{max} = concentração máxima observada; C_t = concentração no final do intervalo de administração, C₂₄ = concentração em 24 horas após a dose

Tabela 5 Interações medicamentosas estudadas com lamivudina

Classe do Fármaco Concomitante: Nome do Fármaco	Efeito na Concentração de lamivudina ou Fármaco Concomitante	Comentário Clínico
trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) (160 mg/800 mg uma vez ao dia por 5 dias/300 mg em dose única)	lamivudina: AUC ↑ 40% trimetoprima: AUC ↔ sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que o paciente tenha comprometimento renal, não é necessário ajuste posológico de lamivudina (ver Posologia e Modo de Usar). A lamivudina não tem efeito na farmacocinética de trimetoprima ou sulfametoxazol. O efeito da coadministração de lamivudina com doses mais altas de cotrimoxazol usado para o tratamento da pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> e toxoplasmose não foi estudado. Dovato® não é recomendado para indivíduos com CICr de <30 mL/min.
entricitabina		A lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois fármacos são usados concomitantemente. Adicionalmente, o mecanismo de resistência viral para lamivudina e entricitabina é mediado por meio da mutação do mesmo gene da transcriptase reversa (M184V) e, portanto, a eficácia terapêutica desses medicamentos na terapia de combinação pode ser limitada. A lamivudina não é recomendada para uso em combinação com entricitabina ou combinações de dose fixa contendo entricitabina.
Outros Agentes		
Solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)	Dose única de lamivudina em solução oral de 300 mg lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	Quando possível, evitar a coadministração crônica de medicamentos contendo sorbitol com lamivudina. Considerar o monitoramento mais frequente da carga viral de HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada.

Abreviações: ↑ = Aumento; ↓ = Redução; ↔ = sem alteração significativa; AUC = área sob a curva da concentração versus tempo; C_{max} = concentração máxima observada

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

Comprimido revestido branco, oval, biconvexo, gravado com 'SV 137' em um lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

Dovato® pode ser tomado acompanhado ou não de alimentos.

Dovato® é um comprimido de associação em dose fixa e não deve ser prescrito para pacientes que requerem ajustes posológicos, como aqueles com *clearance* de creatinina de menos de 30 mL/min.

Tivicay®, um produto contendo dolutegravir isolado, está disponível para quando um ajuste na dose for necessário devido a interações medicamentosas (ver Interações Medicamentosas).

Dovato® não é recomendado para pacientes com resistência a inibidores da integrase. Neste caso, o médico deve consultar a bula de Tivicay® (dolutegravir sódico).

Adultos e Adolescentes

A dose recomendada de **Dovato®** em adultos e adolescentes com pelo menos 12 anos de idade e pesando pelo menos 25 kg é a de um comprimido, uma vez ao dia.

Crianças

Dovato® não está atualmente recomendado para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade, visto que não é possível realizar o ajuste necessário na dose. Não estão atualmente disponíveis dados clínicos para esta combinação. Os médicos devem consultar as informações individuais do produto para dolutegravir e lamivudina.

Idosos

Existem dados limitados disponíveis sobre o uso de dolutegravir e lamivudina em pacientes com 65 anos de idade ou mais. No entanto, não existe evidência que pacientes idosos necessitem de uma dose diferente de pacientes adultos mais jovens (ver Propriedades Farmacocinéticas – Populações de Pacientes Especiais, em Características Farmacológicas). Ao tratar pacientes idosos, é necessário considerar uma frequência maior de redução na função hepática e renal, anormalidades hematológicas e concomitante uso de medicamentos ou presença de doenças.

Comprometimento renal

Embora não seja necessário o ajuste posológico de dolutegravir em pacientes com comprometimento renal, é necessária uma redução na dose de lamivudina devido ao *clearance* reduzido. Portanto, **Dovato®** não é recomendado para uso em pacientes com um *clearance* de creatinina de menos de 30 mL/min (ver Propriedades Farmacocinéticas – Populações de Pacientes Especiais, em Características Farmacológicas).

Comprometimento hepático

Não é necessário o ajuste posológico em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (grau A ou B de acordo com Child-Pugh). Não estão disponíveis dados para dolutegravir em pacientes com comprometimento hepático grave (grau C de acordo com Child-Pugh) (ver Propriedades Farmacocinéticas – Populações de Pacientes Especiais, em Características Farmacológicas).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dovato® contém dolutegravir e lamivudina e, portanto, podem ser esperadas reações adversas ao medicamento associadas a esses fármacos, conforme listado abaixo. Para muitos dos eventos adversos listados, não está claro se eles estão relacionados ao princípio ativo, à ampla variedade de outros medicamentos usados no tratamento da infecção pelo HIV ou se eles são resultantes do processo da doença subjacente.

As reações adversas identificadas em uma análise de dados agrupados dos estudos clínicos de Fase IIb e Fase III dos componentes individuais estão listadas a seguir por classe de sistema de órgãos e por frequência no MedDRA. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Dados de estudos clínicos

Os dados de segurança clínica com o **Dovato®** são limitados. As reações adversas observadas para a combinação de DTG+3TC em uma análise de dados agrupados dos estudos clínicos de Fase III GEMINI-1 e GEMINI-2, conduzidos com indivíduos virgens de tratamento para antirretrovirais e do estudo de Fase III TANGO, conduzido com indivíduos adultos experientes à terapia antirretroviral e virologicamente suprimidos que receberam a associação em dose fixa de **Dovato®**, foram geralmente consistentes com os perfis de reações adversas e severidades para os componentes individuais quando administrados com outros agentes antirretrovirais. Uma única reação adversa tratamento-emergente [Distúrbios do sistema nervoso: sonolência; frequência comum] foi observada com a combinação que não estava listada nas bulas de dolutegravir ou lamivudina. Não houve diferença entre a combinação e os componentes individuais em severidade para as reações adversas observadas. As reações adversas emergentes do tratamento observadas em pelo menos 2% dos indivíduos em qualquer braço de tratamento da



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

análise agrupada dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 foram: náusea, cefaleia, diarreia, insônia e tontura. Insônia e aumento de peso observados no braço de **Dovato®** foram as únicas reações adversas emergentes ao tratamento observada em pelo menos 2% dos indivíduos em ambos os braços de tratamento do estudo TANGO.

As frequências estão alocadas com base nas frequências máximas observadas nos estudos GEMINI agrupados ou estudos com os componentes individuais.

dolutegravir

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

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): ideação suicida (especialmente em pacientes com um histórico pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica), depressão, ansiedade, insônia, sonhos anormais, tontura, vômito, flatulência, dor abdominal, dor no andar superior do abdômen, desconforto abdominal, erupção cutânea, prurido, fadiga.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): hipersensibilidade (ver Advertências e Precauções), síndrome de reconstituição imune (ver Advertências e Precauções), tentativa de suicídio (especialmente em pacientes com um histórico pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica), hepatite.

lamivudina

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): cefaleia, náusea, vômito, dor no andar superior do abdômen, diarreia, erupção cutânea, fadiga, mal-estar, febre.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): neutropenia, anemia, trombocitopenia, aumentos transitórios nas enzimas hepáticas (AST, ALT).

Alterações na bioquímica laboratorial

Aumentos na creatinina sérica ocorreram nas primeiras 4 semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina e permaneceram estáveis até 48 semanas. Uma alteração média desde o período basal de 10,3 µmol/L (intervalo: -36,3 µmol/L a 55,7 µmol/L) foi observada após 48 semanas de tratamento. Essas alterações não são consideradas como sendo clinicamente relevantes, visto que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular (ver Efeitos na Função Renal, Propriedades Farmacodinâmicas, em Características Farmacológicas).

Pequenos aumentos na bilirrubina total (sem icterícia clínica) foram observados com dolutegravir mais lamivudina. Essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, visto que elas possivelmente refletem a competição entre dolutegravir e bilirrubina não conjugada para uma via de *clearance* em comum (UGT1A1) (ver Metabolismo, Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Elevações assintomáticas na creatina fosfoquinase (CPK) principalmente em associação com exercício também foram relatadas com a terapia com dolutegravir.

População pediátrica

Com base nos dados do estudo DANCE em 32 adolescentes infectados pelo HIV-1 sem terapia prévia com TARV (≥12 a <18 anos de idade e peso mínimo de 25 kg) que receberam a dose recomendada de Dovato®, não houve resultados de segurança adicionais além daqueles observados na população adulta.

Com base nos dados limitados disponíveis com dolutegravir isolado usado em combinação com outros agentes antirretrovirais para tratar adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade), não houve tipos adicionais de reações adversas além daquelas observadas na população adulta.

A lamivudina foi investigada separadamente e, como parte de uma estrutura de nucleosídeos duplos, em combinação com a terapia antirretroviral para tratar pacientes pediátricos vivendo com HIV virgens à TARV e com exposição prévia a TARV (os dados disponíveis sobre o uso de lamivudina em crianças com menos de três meses são limitados). Não foram observados tipos adicionais de efeitos indesejáveis além daqueles caracterizados para a população adulta.

Dados pós-comercialização

Além das reações adversas incluídas a partir dos dados de estudos clínicos, as reações adversas listadas abaixo foram identificadas durante o uso pós-aprovação de dolutegravir e/ou lamivudina em uso com outros agentes antirretrovirais. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido a uma possível conexão causal com dolutegravir e/ou lamivudina.

lamivudina

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): hiperlactemia, alopecia, artralgia, distúrbios musculares.

Reações raras (> 1/10.000 e ≤ 1.000): acidose láctica (ver Advertências e Precauções), aumentos na amilase sérica, pancreatite, embora uma relação causal com lamivudina seja incerta, rabdomiólise.

Reações muito raras (≤ 1/10.000): aplasia eritroide pura, parestesia, neuropatia periférica foi relatada, embora uma relação causal com o tratamento seja incerta.

dolutegravir

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

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Atualmente existe experiência limitada com superdosagem de dolutegravir. A experiência limitada de doses únicas mais altas (até 250 mg em indivíduos saudáveis) não revelou sintomas ou sinais específicos, além daqueles listados como reações adversas.

Não foram identificados sintomas ou sinais específicos após a superdosagem aguda com lamivudina, além daqueles listados como reações adversas.

Tratamento

O tratamento adicional deve ser conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de controle de intoxicações, onde disponível.

Se ocorrer a superdosagem, o paciente deve receber tratamento de suporte com monitoramento apropriado, conforme necessidade. Como lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua pode ser usada no tratamento da superdosagem, embora isto não tenha sido estudado. Como dolutegravir é altamente ligado a proteínas no plasma, é pouco provável que seja significativamente eliminado por diálise.

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0353

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ Nº 11580

Fabricado por: GlaxoSmithKline, LLC.

1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte (NC) 27597 - Estados Unidos da América

Ou

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3, Polígono Industrial Allenduro, 09400 - Aranda De Duero (Burgos) – Espanha

Embalado por: Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3, Polígono Industrial Allenduro, 09400 - Aranda De Duero (Burgos) – Espanha

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ou

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L2170_dovato_com_rev_GDS11_IPI10

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/04/2025.





Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dovato®

dolutegravir sódico + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Dovato® comprimidos revestidos, contendo 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina, é apresentado em uma embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 ANOS COM PESO MÍNIMO DE 25 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Dovato® contém:

dolutegravir.....50 mg (equivalentes a 52,6 mg de dolutegravir sódico)

lamivudina300 mg

excipientes*.....q.s.p. 1 comprimido revestido

*celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, povidona, estearilfumarato de sódio e Aquarius™ Branco BP18237 ou Opadry® Branco OY-S-28876 (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Dovato® é uma combinação de dois medicamentos contendo dolutegravir (um inibidor de transferência da fita da integrase -INSTI-) e lamivudina (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo -ITRN-) é indicado como um regime completo para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em adultos e adolescentes a partir de 12 anos pesando pelo menos 25 kg sem histórico de tratamento antirretroviral prévio ou em substituição ao regime antirretroviral atual em pessoas com supressão virológica (RNA do HIV-1 inferior a 50 cópias por mL) em um regime antirretroviral estável, sem histórico de falha ao tratamento e nenhuma substituição conhecida associada à resistência aos componentes individuais de Dovato®.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Dovato® contém duas substâncias ativas que são usadas no tratamento da infecção pelo HIV: dolutegravir e lamivudina. O dolutegravir pertence ao grupo de medicamentos antirretrovirais chamados inibidores de integrase (INs). A lamivudina pertence a um grupo de medicamentos antirretrovirais denominado inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs).

Dovato® não cura a infecção pelo HIV, ele reduz a quantidade de HIV no organismo, mantendo-a em um nível baixo. Além disso, promove aumento na contagem das células CD4, tipo de glóbulo branco do sangue que exerce papel importante na manutenção de um sistema imune (de defesa) saudável, ajudando a combater as infecções.

Nem todo paciente responde ao tratamento com Dovato® da mesma forma. Seu médico monitorará a eficácia do seu tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

É contraindicada a administração de Dovato® a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao dolutegravir ou a lamivudina ou a algum dos componentes da formulação.

Dovato® é contraindicado em combinação com dofetilida ou pilsicainida, utilizadas no tratamento de doenças do coração e com fampridina (também conhecida como dalfampridina), utilizada no tratamento da esclerose múltipla. Este medicamento é contraindicado para uso em combinação com dofetilida ou pilsicainida.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

As advertências e precauções especiais relevantes ao dolutegravir e lamivudina estão incluídas nesta seção. Não existem precauções e advertências adicionais relevantes a Dovato®.

Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

Reações de hipersensibilidade (alergia)

Procure o seu médico imediatamente se você desenvolver uma erupção cutânea. Algumas pessoas que tomaram **Dovato®** tiveram reações alérgicas. Os sintomas incluem, entre outros, erupção cutânea, febre, cansaço (fadiga), angioedema (inchaço às vezes na face ou boca, que pode dificultar a respiração), dor nos músculos ou articulações. Seu médico poderá solicitar exames de sangue para monitorar seu estado de saúde e recomendar a interrupção do tratamento com **Dovato®**.

Acidose láctica

Algumas pessoas que tomam **Dovato®** ou outros medicamentos de sua classe (ITRNs) podem desenvolver uma condição chamada acidose láctica, juntamente com um aumento no fígado.

A acidose láctica é uma condição causada por um acúmulo de ácido láctico no corpo. Ela é rara; se isto ocorrer, ela geralmente se desenvolve após alguns meses de tratamento. Ela pode ser de risco à vida, causando a falência de órgãos internos.

A ocorrência de acidose láctica é mais provável em pessoas que têm alguma doença do fígado, especialmente em mulheres.

Os sinais de acidose láctica incluem respiração profunda, rápida e difícil, sonolência, dormência ou fraqueza nos membros, sensação de enjoo (náusea), vômito e dor de estômago.

Durante o seu tratamento, o seu médico o monitorará para sinais de acidose láctica. Se você apresentar algum dos sintomas listados acima ou algum outro sintoma que o preocupe, consulte o seu médico imediatamente.

Lípídeos séricos e glicose sanguínea

Os níveis de gorduras e açúcar no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estilo de vida são também fatores contribuintes. Seu médico irá solicitar exames de sangue para monitorar esses níveis. Caso alguma alteração seja observada, ele irá recomendar o tratamento adequado.

Síndrome de reconstituição imune/Infecções oportunistas

Pessoas com infecção pelo HIV (AIDS) avançada têm sistemas imunológicos enfraquecidos e têm maior probabilidade de desenvolver infecções graves (infecções oportunistas). Quando elas iniciam o tratamento, o sistema imunológico se fortalece e o corpo começa a combater as infecções.

Sintomas de infecção e inflamação podem se desenvolver, causados por:

- infecções antigas, ocultas, que se manifestam novamente quando o corpo as combate;
- sistema imunológico atacando o tecido corporal saudável (distúrbios autoimunes).

Os sintomas de distúrbios autoimunes podem se desenvolver muitos meses depois de você começar a tomar o medicamento para tratar sua infecção pelo HIV.

Os sintomas podem incluir:

- fraqueza muscular e/ou dor muscular;
- dor ou inchaço nas articulações;
- fraqueza começando nas mãos e pés e subindo em direção ao tronco do corpo;
- palpitações ou tremor;
- hiperatividade (inquietação e movimento excessivos).

Se você tiver algum sintoma de infecção ou se notar algum dos sintomas acima, informe o seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infecção sem a orientação do seu médico.

Coinfecção com hepatite B

Informe ao seu médico caso você tenha ou já tenha tido uma doença do fígado, incluindo hepatite B ou C.

Caso você seja portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e do vírus da hepatite B (VHB), **Dovato®** pode causar efeitos adversos graves, incluindo:

- Infecção por VHB resistente. Seu médico irá solicitar a realização de testes para a infecção por VHB antes do início do tratamento com **Dovato®**. Caso você viva com HIV-1 e hepatite B, o vírus da hepatite B pode ser alterado (sofrer mutação) durante o tratamento com **Dovato®** e se tornar mais difícil de ser tratado (resistente). Não é conhecido se **Dovato®** é seguro e eficaz em pessoas com ambas as infecções por HIV-1 e VHB;
- Piora na infecção por VHB. Caso você tenha a infecção por HIV-1 e VHB, este pode piorar caso você interrompa o tratamento com **Dovato®**. Esta piora é caracterizada por quando sua infecção por VHB



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

retorna, repentinamente, de uma maneira mais grave que antes. Este agravamento da condição do fígado pode ser sério e levar à morte.

Informe seu médico se você tiver alguma doença hepática ou já tiver tido alguma doença hepática. Seu médico deverá fazer a testagem de hepatite B antes do início do tratamento com Dovato®. Caso você seja portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e do vírus da hepatite B (VHB), Dovato® pode causar efeitos adversos graves. Você poderá necessitar de testes adicionais, incluindo exames de sangue, durante o tratamento.

Infecções oportunistas

Os pacientes que receberam **Dovato®** ou qualquer outra terapia antirretroviral podem ainda desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob observação clínica criteriosa por médicos com experiência no tratamento dessas doenças associadas ao HIV.

Acompanhamento Médico

Durante o tratamento, seu médico irá recomendar a realização de exames de sangue regulares, para avaliar seu tratamento e monitorar as possíveis reações adversas.

Mantenha contato regular com seu médico

Dovato® ajuda a controlar sua infecção e retarda a progressão da doença, mas não cura a infecção por HIV. Você precisa tomar **Dovato®** todos os dias para impedir a progressão da doença. Não pare de tomar a medicação, a não ser por orientação médica. Você ainda pode desenvolver infecções e doenças relacionadas à infecção pelo HIV. Não deixe de visitar seu médico regularmente.

Gravidez

Se você estiver grávida, ou achar que pode estar, ou se você estiver planejando engravidar, não tome **Dovato®** sem consultar o seu médico. Ele considerará o benefício a você em contraposição ao risco para o seu bebê ao tomar **Dovato®** durante a gravidez.

Em bebês expostos a medicamentos da classe de **Dovato®** durante a gravidez ou no parto, foram observados pequenos aumentos temporários nos níveis sanguíneos de uma substância chamada lactato. Adicionalmente, houve relatos muito raros de doenças que afetam o sistema nervoso, como um atraso no desenvolvimento e convulsões.

Amamentação

É recomendado que mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do vírus. Uma quantidade pequena dos ingredientes de **Dovato®** também pode passar para o leite materno.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Dovato® pode causar tontura e outros efeitos que afetem sua atenção para dirigir ou operar máquinas. Não dirija ou opere máquinas a não ser que tenha certeza de que não está sob efeito do medicamento.

Interações Medicamentosas e com Alimentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se você estiver tomando algum outro medicamento, se você tomou algum recentemente ou se você começar a tomar novos medicamentos. **Dovato®** também pode afetar como alguns medicamentos funcionam. Isto inclui medicamentos fitoterápicos e outros medicamentos adquiridos sem prescrição.

Não tome **Dovato®** com dofetilida ou pilsicainida, medicamentos usados para o tratamento de doenças do coração ou fampridina (também conhecida como dalfampridina), utilizada no tratamento da esclerose múltipla.

Certos medicamentos podem interagir com **Dovato®**, e pode ser que você não possa usá-los ou tenha que usá-los com cuidado, enquanto estiver em tratamento com **Dovato®**. São exemplos:

- entricitabina, utilizada no tratamento da infecção pelo HIV;
- medicamentos contendo sorbitol (geralmente líquidos) usados regularmente;
- metformina, utilizada no tratamento de diabetes;



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

- medicamentos chamados antiácidos, utilizados para tratar indigestão e azia. Estes medicamentos podem impedir que o **Dovato®** seja absorvido pelo seu corpo e o torne menos eficaz. Não tome um antiácido durante as 6 horas antes de você tomar **Dovato®** ou por pelo menos 2 horas após você tomá-lo. Alguns medicamentos, como ranitidina e omeprazol, podem ser tomados ao mesmo tempo em que **Dovato®**. Fale com o seu médico para aconselhamento adicional sobre a administração de medicamentos antiácidos com **Dovato®**;
- suplementos de cálcio e ferro. Estes medicamentos podem impedir que o **Dovato®** seja absorvido pelo corpo e torná-lo menos eficaz. Não tome um suplemento de cálcio ou ferro durante as 6 horas antes de você tomar **Dovato®** ou por pelo menos 2 horas após você tomá-lo. No entanto, desde que você tome **Dovato®** com uma refeição, você pode tomar um suplemento de cálcio ou ferro ao mesmo tempo em que **Dovato®**;
- etravirina, efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, medicamentos utilizados no tratamento na infecção pelo HIV;
- rifampicina, utilizada no tratamento da tuberculose e outras infecções bacterianas;
- trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol), um antibiótico utilizado no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (geralmente referida como PCP) ou toxoplasmose;
- fenitoína e fenobarbital, utilizados no tratamento da epilepsia;
- carbamazepina, utilizado no tratamento de epilepsia e distúrbio bipolar;
- Erva de São João, (*Hypericum perforatum*), um medicamento fitoterápico, utilizado no tratamento da depressão.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

Comprimido revestido branco, oval, biconvexo, gravado com ‘SV 137’ em um lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de Uso

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

Engula o comprimido com água ou com outra bebida. **Dovato®** pode ser tomado acompanhado ou não de alimentos.



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

Posologia

Adultos e Adolescentes

A dose recomendada de **Dovato®** em adultos e adolescentes com pelo menos 12 anos de idade e pesando pelo menos 25 kg é a de um comprimido, uma vez ao dia.

Crianças

Dovato® não está atualmente recomendado para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade, visto que não é possível realizar o ajuste necessário na dose.

Idosos

Existem dados limitados disponíveis sobre o uso de **Dovato®** em pacientes com 65 anos de idade ou mais. No entanto, não existe evidência de que pacientes idosos necessitem de uma dose diferente de pacientes adultos mais jovens.

Disfunção renal

Caso você tenha alguma doença renal, converse com seu médico antes e durante o tratamento com **Dovato®**.

Disfunção hepática

Não é necessário ajuste da dose de **Dovato®** em pacientes com disfunção hepática leve ou moderada. Não há dados disponíveis em pacientes com disfunção hepática grave.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar uma dose de **Dovato®**, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se a sua próxima dose for dentro de 4 horas, pule a dose que você perdeu e tome a próxima dose no horário habitual. Em seguida, continue seu tratamento como antes.

Não tome uma dose dupla para compensar uma dose esquecida. Apenas tome-a assim que você lembrar.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Durante o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é difícil determinar se as reações adversas estão relacionadas ao uso de **Dovato®**, aos outros medicamentos utilizados ou à própria doença. Por isso, é muito importante conversar com seu médico sobre quaisquer alterações em sua saúde.

Algumas reações adversas só podem ser observadas através de exames de sangue e podem não aparecer imediatamente após o início do tratamento com **Dovato®**. Seu médico irá recomendar a realização de exames e, se achar necessário, interromper o tratamento.

Como todo medicamento, **Dovato®** pode provocar efeitos indesejáveis. As reações adversas a seguir foram identificadas em estudos clínicos realizados com **Dovato®**:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, diarreia, sensação de enjoo (náusea).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): pensamentos suicidas (especialmente em pacientes com um histórico pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica), depressão (sensação de tristeza profunda e baixa autoestima), ansiedade, dificuldade de dormir (insônia), sonhos anormais, tontura, vômito, gases (flatulência), dor ou desconforto abdominal, erupção cutânea, coceira (prurido), falta de energia (fadiga), dor de cabeça, enjoo, diarreia, sensação geral de desconforto (mal-estar), febre.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): contagem baixa de células vermelhas do sangue (anemia), contagem baixa de células brancas no sangue (neutropenia), redução no número de células envolvidas na coagulação do sangue (trombocitopenia), aumento no nível de algumas enzimas hepáticas, hipersensibilidade (reação alérgica grave), síndrome de reconstituição imune (ver O QUE DEVO



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), tentativa de suicídio (especialmente em pacientes com um histórico pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica), inflamação do fígado (hepatite).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): insuficiência hepática (sinais que podem incluir amarelamento da pele e da área branca dos olhos ou urina atipicamente escura).

Alterações bioquímicas laboratoriais (em exames de sangue)

Outras reações adversas podem ocorrer em algumas pessoas, mas a frequência exata é desconhecida: aumento de bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue e aumento nos níveis de enzimas produzidas nos músculos, como creatinofosfoquinase e creatinina e aumento em um resultado do exame de sangue de função renal (creatinina).

População pediátrica

Não existem dados de estudos clínicos com Dovato® na população pediátrica.

Com base nos dados limitados disponíveis com dolutegravir isolado usado em combinação com outros agentes antirretrovirais para tratar adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade), não houve tipos adicionais de reações adversas além daquelas observadas na população adulta.

Dados pós-comercialização

Além das reações adversas incluídas a partir dos dados de estudos clínicos, as reações adversas listadas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de dolutegravir e/ou lamivudina em uso com outros agentes antirretrovirais. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido a uma possível conexão causal com dolutegravir e/ou lamivudina.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hiperlactemia (aumento no ácido láctico no sangue que, em ocasiões raras, pode levar à acidose láctica), queda de cabelo (alopecia), dor na articulação (artralgia), distúrbios musculares e ganho de peso.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor nas articulações e músculos.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): acidose láctica (acúmulo de ácido láctico no sangue, com sintomas associados, ver O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), aumento em uma enzima chamada amilase no sangue, inflamação do pâncreas (pancreatite), quebra do tecido muscular (rabdomiólise), falência aguda do fígado (os sintomas podem incluir: amarelamento da pele e da área branca dos olhos ou urina escura incomum).

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia sideroblástica (uma condição em que os glóbulos vermelhos não se formam adequadamente), falha da medula óssea em produzir novas células vermelhas do sangue (aplasia eritroide pura), formigamento ou dormência das mãos e pés (parestesia), dormência, formigamento ou fraqueza dos braços e pernas (neuropatia periférica).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas

A experiência atual com a superdosagem de Dovato®, ou de seus componentes individuais, dolutegravir e lamivudina é limitada.

Tratamento

Se acidentalmente você tomar medicamento demais, deve falar com seu médico ou farmacêutico ou entrar em contato com o departamento de emergência do hospital mais próximo para obter instruções.



Dovato® comprimidos revestidos

Modelo de Texto de Bula – Paciente

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0353

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por: GlaxoSmithKline, LLC.

1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte (NC) 27597 - Estados Unidos da América

Ou

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3, Polígono Industrial Allenduro, 09400 - Aranda De Duero (Burgos) – Espanha

Embalado por: Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3, Polígono Industrial Allenduro, 09400 - Aranda De Duero (Burgos) – Espanha

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ou

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

L2170_dovato_com_rev_GDS11_IPI10

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/04/2025.

