

Medicamentos por área terapêutica	Atrações das Interações apresentadas como média posológica	Recomendações sobre a coadministração
Efinestradol e norgestrel/minidol/dolutegravir	Dolutegravir ++ Efinestradol ++ AEC 1 2% C ₁₀ ± 1% Norgestrel/minidol ++ AUC 1 2% C ₁₀ ± 11%	Dolutegravir não teve efeito farmacodinâmico sobre o hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e progesterona. Não é necessário ajuste posológico dos contraceptivos orais quando administrados com dolutegravir.
Carbamazepina		
Profilaxia/dolutegravir	Dolutegravir ++ AUC 1 11% C ₁₀ ± 16%; C ₁₀ ± 17%	Não é necessário ajuste de dose.
Drogas de abuso		
Metadona/dolutegravir	Dolutegravir ++ AUC 1 2% C ₁₀ ± 0%; C ₁₀ ± 11%	Não é necessário ajuste de dose.
Produtos fitoterápicos		
Erva de S. João/dolutegravir	Dolutegravir 1 (Não estudado, diminuição esperada devido à inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A, e esperada uma redução na exposição semelhante à carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir para adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado com erva de S. João. Em pacientes poliatricados, a dose única diária baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Deveser utilizada alternativa 1 Erva de S. João em pacientes em contato resistente aos inibidores da interação.
Alho/Dolutegravir		A coadministração não é recomendada uma vez que pode diminuir a exposição do dolutegravir.
Erceve/múltipla		
Fampidrina (também conhecida como dalfampidrina)/dolutegravir	Fampidrina 1	A coadministração de dolutegravir tem potencial para causar convulsões devido ao aumento da concentração plasmática de fampidrina através da inibição do transportador OCT2; a coadministração não foi estudada. A coadministração de fampidrina com dolutegravir é contraindicada.
Análises/Aspirina (Analgésico) Difenidramina + Tenofovir disoproxil		Não se esperam interações farmacocinéticas. No entanto, a coadministração pode potencialmente resultar num risco aumentado de nefrotoxicidade. Deveser consideradas alternativas aos AINEs em pacientes com risco de disfunção renal. Se o tenofovir disoproxil for coadministrado com um AINE, a função renal deve ser monitorada adequadamente.

4.6. Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez
Dolutegravir
Mulheres com potencial para engravidar
Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o potencial risco do tubo neural com dolutegravir (ver abaixo) e sobre medidas contraceptivas eficazes.
Se uma mulher planeja engravidar, deve receber informações sobre os benefícios e os riscos da continuação do tratamento com dolutegravir para a grávida e a contrapartida essa informada entre os diferentes regimes terapêuticos. As opções de tratamento antiretroviral dependem do histórico e preferências de tratamento da mulher, bem como das políticas locais e da disponibilidade de tratamento.
Se possível, as mulheres com potencial para engravidar devem fazer testes de gravidez antes de iniciar o dolutegravir.

Gravidez
As mulheres no primeiro trimestre de gravidez devem ser informadas sobre a possibilidade de um pequeno aumento do risco de defeitos do tubo neural com dolutegravir (ver **Dados humanos e animais sobre a gravidez, abaixo**).
Mais de 1 000 resultados em mulheres que tomaram dolutegravir no segundo e terceiro trimestre de gravidez não indicam risco aumentado de toxicidade fetal ou neonatal. Dolutegravir pode ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez quando o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto.
Dados humanos e animais sobre a gravidez
Um estudo de vigilância dos resultados dos nascimentos no Botswana encontrou um pequeno aumento de defeitos do tubo neural com dolutegravir: um incidente de 0,19% (1 caso em 3 591 partos) em mães que tomavam grávidas contendo dolutegravir ao momento da concepção, em comparação com 0,11% (21 casos em 19 363) para mulheres que não tomam dolutegravir.

No entanto, o relatório de não tem um programa nacional de suplementação alimentar com folato, o que pode reduzir significativamente a prevalência de defeitos do tubo neural. Os dados de países que possuem programas nacionais de suplementação alimentar com folato mostram uma incidência de defeitos do tubo neural na população geral variando de 0,04 a 0,15%.

O estudo do Botswana descobriu que os regimes antiretrovirais contendo dolutegravir e contendo efavirenz, quando iniciados mais tarde na gravidez, têm resultados comparáveis na maioria. A maioria dos defeitos do tubo neural ocorre nas primeiras 4 semanas de desenvolvimento fetal. Portanto, é provável que qualquer risco aumentado esteja associado à exposição ao dolutegravir no período periconcepcional e não mais tarde na gravidez.

Os dados do Registro de Gravidez Antiretroviral não indicam um risco aumentado de defeitos congênitos graves em mais de 600 mulheres que tomaram dolutegravir durante a gravidez, mas esses dados não são suficientes para abordar o risco de defeitos do tubo neural. Para compreender melhor o risco, estão em curso pesquisas e vigilância em mulheres grávidas que tomaram dolutegravir no momento da concepção.
Em estudos de toxicidade reprodutiva em animais, não foram identificados resultados adversos no desenvolvimento, incluindo defeitos do tubo neural. Em animais o dolutegravir atravessa a placenta (vide seção 5.3).

Lactação e tenofovir disoproxil
Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos do tenofovir disoproxil na lactação ou na lactante ou do que diz respeito à toxicidade reprodutiva (vide seção 5.3). Os dados sobre a exposição em mulheres grávidas não indicam qualquer efeito malformativo e fetal neonatal associado ao tenofovir disoproxil ou à lamivudina.

Tenofovir disoproxil e lamivudina podem ser considerados durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Amamentação
Dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil são encontrados no leite materno de mães que amamentam.
Deveser consideradas as recomendações acima sobre o HIV e a amamentação (p.e., na ID OMS) antes de aconselhar as pacientes sobre esse assunto. As opções preferidas podem variar dependendo das circunstâncias locais.

Fertilidade
Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos do dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil na fertilidade.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes devem ser informados que dolutegravir, lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg podem causar tonturas. O estado clínico do paciente e os efeitos adversos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg devem ser considerados para avaliar a capacidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis
Os resultados dos dados de ensaios clínicos para estimar a frequência de eventos adversos associados ao tratamento com dolutegravir e reações adversas mais graves dos reações de hipersensibilidade que incluem erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. As reações adversas mais comuns do dolutegravir são náuseas (13%), diarreia (18%) e febre (13%).

Em pacientes a receber tenofovir disoproxil, foram notificados acontecimentos raros de disfunção renal, insuficiência renal e tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi), por vezes condizente a anormalidades ósseas (contribuindo raramente para fraturas). Recomendase a monitorização da função renal em pacientes a receber Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg (vide seção 4.4).

As reações adversas consideradas relacionadas ao dolutegravir, tenofovir disoproxil e lamivudina estão listadas abaixo por sistema corporal, classe de reação e frequência absoluta. As frequências são dadas como média comum (≥ 1/10), comuns (1/10 a 1/10), incomuns (1/100 a 1/100), raras (1/1 000 a 1/1 000) e muito raras (≤ 1/10 000).

Distribuição do sangue e do sistema linfático	
Incumuns	neutropenia, anemia (ocasionalmente grave), trombocitopenia
Muito raro	aplasia crônica pura
Distribuição metabólica e nutricional	
Muito comuns	hipofosfemia
Raras	acidose lática
Desconhecida	hipocalcemia
Distribuição respiratória, torácica e mediastinal	
Comuns	Tosse, sintomas nasais
Distribuição do sistema urinário	
Incumuns	hipersensibilidade (vide seção 4.4)
Comuns	síndrome de reconstrução imune (vide seção 4.4 e também descrita abaixo)
Distribuição psiquiátrica	
Comuns	insônia, sonhos anormais, depressão, ansiedade
Incumuns	ataques de pânico, ideação suicida ou tentativa de suicídio (particularmente em pacientes com histórico de depressão ou doença psiquiátrica)
Distribuição do sistema nervoso	
Muito comuns	cefaleias, tonturas
Muito raro	neuropatia periférica (parestesia)
Distribuição gastrointestinais	
Muito comuns	náuseas, diarreia, vômitos
Comuns	flatulência, dor abdominal, desconforto abdominal, distensão abdominal
Raras	pancreatite, anilaxes séricas elevadas
Distribuição hepatobiliares	
Comuns	aumento da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST)
Incumuns	hepatite
Raras	esteatose hepática insidiosa, aumento da bilirrubina (em combinação com aumento das transaminases)
Distribuição da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comuns	erupção cutânea
Comuns	perda de cabelo, prurido
Raras	angioedema
Distribuição musculoesqueléticas e do ácido conjuntivo	
Comuns	artalgia, distúrbios musculares
Incumuns	miálgia, rabdomiólise, fraqueza muscular
Raras	osteomalácia (manifestada como dor óssea e raramente contribuindo para fraturas) miopatia
Desconhecida	
Desconhecida	osteonecrose
Distribuição renais e urinárias	
Incumuns	aumento da creatinina, tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi)
Raras	insuficiência renal aguda rara, insuficiência renal, necrose tubular aguda, nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda), diabetes insípida nefrogênica
Distribuição gerais	
Muito comuns	infecção
Comuns	fadiga, mal-estar, febre
Investigações	
Comuns	aumento da creatina fosfoquinase (CK)

Descrição das reações adversas específicas
Alterações na creatinina sérica
A creatinina sérica pode aumentar na primeira semana de tratamento com dolutegravir e depois permanecer estável. Uma alteração média em relação ao valor basal de 10 μmol/l ocorreu após 48 semanas de tratamento. Os aumentos de creatinina foram comparáveis entre vários regimes de base. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

Síndrome de reconstrução imune
Em pacientes com HIV com deficiência imunológica grave, ao iniciar a terapia antiretroviral combinada (TARV), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas autoimunes ou residuais. Também foram relatados distúrbios autoimunes (como a doença de Graves), porém, o tempo de início e mais variável e estes eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (vide seção 4.4).

Disfunção renal
Dado que a lamivudina e o tenofovir disoproxil podem causar lesões renais, recomenda-se a monitorização da função renal (vide seção 4.4). A tubulopatia renal proximal geralmente se resolve ou melhora após a descontinuação do tenofovir disoproxil. Porém, em alguns pacientes, a diminuição da clearance de creatinina não foi completamente resolvida apesar da descontinuação do tenofovir disoproxil. Os pacientes em risco de comprometimento renal (tais como os pacientes com fatores de risco renal iniciais, doença avançada por HIV ou pacientes a receber medicamentos nefrotóxicos concomitantes) apresentam um risco aumentado de apresentar recuperação incompleta da função renal após a descontinuação do tenofovir disoproxil (vide seção 4.4).

Tubulopatia renal
As seguintes reações adversas, listadas acima nos títulos de sistemas corporais, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia manifestada como dor óssea e raramente contribuindo para fraturas), miopatia, hipocalcemia, hipofosfemia e hipofosfemia. Não é provável que estes eventos estejam causalmente associados à terapêutica com tenofovir disoproxil na ausência de tubulopatia renal proximal.

Interações com a didanosina
A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina não é recomendada, pois resulta num aumento de 40-60% na exposição sistêmica à didanosina, o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas com a didanosina. (vide seção 4.5). Tratamento renal retardado causa de pancreatite e acidose lática, por vezes fatais.

Parâmetros metabólicos
O peso e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante o tratamento antiretroviral (vide seção 4.4).

Osteonecrose
Form notificados casos de osteonecrose, particularmente em pacientes com fatores de risco geralmente reconhecidos, doença avançada por HIV avançada ou exposição prolongada à TARV. A frequência desta é desconhecida (vide seção 4.4).

Cofactores com hepatite B e C
Não existem dados com dolutegravir, o perfil de efeitos colaterais em pacientes também infectados com hepatite B ou C ou ambos foi semelhante ao de pacientes sem hepatite, desde que os testes de função hepática iniciais não evidenciam 5 vezes o limite superior do normal. No entanto, as taxas de alterações de AST e ALT foram maiores em pacientes em coinfecção por hepatite B ou C. Elevações das enzimas hepáticas consistentes com a síndrome de reconstrução imune ocorreram em alguns indivíduos em coinfecção por hepatite B ou C no início do tratamento com dolutegravir, particularmente naqueles cujo tratamento para a hepatite B foi interrompido.

Os dados limitados sobre pacientes coinfecções com HIV/HVB ou HIV/HVC indicam que o perfil de reações adversas da antirretroviral e do tenofovir disoproxil em pacientes coinfecções com HIV/HVB ou HIV/HVC foi semelhante ao observado em pacientes infectados com HIV sem coinfecção. Contudo, como seria de esperar, as elevações de AST e da ALT ocorreram com maior frequência do que na população geral infectada pelo HIV.

Estatísticas de morte após a interrupção do tratamento
Em pacientes infectados por HIV coinfecções com VHB, podem ocorrer evidências clínicas e laboratoriais de hepatite após a descontinuação do tratamento (vide seção 4.4).

Populações especiais
População pediátrica
A dados limitados disponíveis para crianças e adolescentes (dos 6 aos 18 anos de idade e peso mínimo de 15 kg) sugerem não haver reações adversas adicionais além daquelas que ocorrem em adultos.

Em pacientes graves observadas em pacientes pediátricos que receberam tratamento com tenofovir disoproxil ou lamivudina como entidades clinicamente foram consistentes com as observadas nos estudos clínicos em adultos.

Em pacientes pediátricos, foram notificadas reações na densidade mineral óssea (DMO) com tenofovir disoproxil. Em indivíduos infectados pelo HIV, os índices-Z da DMO nos indivíduos que receberam tenofovir disoproxil foram inferiores aos dos indivíduos que receberam placebo. Em crianças infectadas pelo HIV, os índices-Z da DMO nos indivíduos que receberam tenofovir disoproxil foram inferiores aos dos indivíduos que permaneceram em regimes contendo estavudina ou zalcitabina.

Idosos
Deve-se ter cautela, uma vez que os pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentar diminuição da função renal.

Navegação de segurança de reações adversas
É importante continuar a suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento. Isso permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Solicite-se aos prestadores de cuidados de saúde que notifique quaisquer reações adversas ao titular da autorização de introdução no mercado ou, se disponível, ao sistema nacional de notificação.

4.9. Suplementação
Não existe tratamento específico para uma superdosagem de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a evidências de toxicidade (vide seções 4.8 e 4.3) e deve ser aplicado o tratamento de suporte padrão, conforme necessário.

O dolutegravir liga-se fortemente às proteínas plasmáticas; portanto, é improvável que seja significativamente removido por diálise.
Uma quantidade insignificante de lamivudina foi removida através de hemodiálise (4 horas), diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada; portanto, não se sabe se a hemodiálise continua seria clinicamente benéfica em uma superdosagem de lamivudina.

O tenofovir disoproxil pode ser removido por hemodiálise; a clearance mediana do tenofovir disoproxil por hemodiálise é de 134 ml/minuto. A eliminação do tenofovir disoproxil por diálise peritoneal não foi estudada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1. Propriedades farmacodinâmicas
Grupo farmacopéutico: Dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil: Antivirais de ação direta, Antivirais para tratamento de infecções por HIV, combinações, código ATC: HA02B7

Mecanismo de ação
O dolutegravir atua a integração do HIV ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência da fita de integração do ácido desoxirribonucleico (DNA)

retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV.
A lamivudina, o ematônio negativo de 2'-desoxi-3'-tiacitidina, é um análogo do dióxido de timidina.
In vivo, tenofovir disoproxil é convertido em tenofovir, um nucleosídeo monofosfato (monofosfato) do monofosfato de adenosina.
A lamivudina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar trifosfatos de lamivudina e difosfatos de tenofovir, respectivamente. O trifosfato de lamivudina e o difosfato de tenofovir inibem competitivamente a transcriptase reversa do HIV-1, resultando na terminação da cadeia de DNA. Ambas as substâncias são ativas contra o HIV-1 e HIV-2, bem como contra o vírus de hepatite B.

Efeitos farmacodinâmicos
Atividade antiviral em culturas de células
Dolutegravir
A C₅₀ para dolutegravir em várias cepas de laboratório de HIV-1 usando células monoclonares do sangue periférico (PBMC) foi de 0,5 nM, e quando usado com células M14 foram de 0,7 a 2 nM. C₅₀ foi semelhante para os isolados clínicos, sem grande diferença entre os subtipos (A, B, C, D, E, F, G). A média de C₅₀ para três isolados de HIV-2 foi de 0,18 nM (intervalo 0,09-0,6) nM.

Lamivudina
A atividade antiviral da lamivudina contra o HIV-1 foi avaliada numa série de linhas celulares, incluindo monócitos (PMNC), utilizando ensaios de susceptibilidade padrão. Os valores de C₅₀ variam na faixa de 0,003 a 15 nM contra o vírus do subtipo AG e do grupo O do HIV-1.

Tenofovir disoproxil
A atividade antiviral do tenofovir contra isolados laboratoriais e clínicos de HIV-1 foi avaliada em linhas celulares Infoblasts-T2, células primárias de monócitos macrófagos e PBMCs. Os valores de C₅₀ para os tenofovir variaram no intervalo de 0,04-8,5 micromol. O tenofovir apresentou atividade antiviral em células de células contra os subtipos A/B, C, D, E, F, G e O do HIV-1 (os valores de C₅₀ variaram de 0,5-2,2 micromol).

Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais
In vitro, não foram observados efeitos antagonistas com dolutegravir e com outros antiretrovirais testados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, efavirenz, maraviroc e rilpivirina. Além disso, não foram observados efeitos antagonistas para dolutegravir e abacavir a Zidovudina não teve efeito aparente na atividade do dolutegravir.

Resistência in vitro (dolutegravir)
Utilizando a cepa NL432, foram selecionadas as mutações E92Q (alteração de dobra, FC 3) e G19E (também FC 3). A mutação E92Q foi selecionada em pacientes com resistência in vitro ao rilpivirina que foram tratadas com dolutegravir (Isolado como mutação secundária para dolutegravir).
Utilizando isolados clínicos dos subtipos B, C e A/G, a substituição de integrase R208K e G118R (em C e A/G R208K, foi relatada a partir de dois pacientes com experiência em TARV e viragem em inibidores de integrase com os subtipos B e C e no programa clínico, sem efeito na susceptibilidade in vitro ao dolutegravir. G118R reduziu a susceptibilidade de dolutegravir em mutações direcionais no local (FC 10), mas foi detectado em pacientes que receberam dolutegravir no programa de Fase III.

As mutações primárias para rilpivirina/efavirenz (Q148H/RK, N155I, Y143R/H, E92Q e T66I) não afetam a susceptibilidade in vitro do dolutegravir como mutações únicas. Quando as mutações listadas como mutações secundárias associadas ao inibidor da integrase (para rilpivirina/efavirenz) não selecionadas a estas mutações primárias e secundárias e mutações dirigidas ao local a susceptibilidade ao dolutegravir permaneceu inalterada (FC = 2 vs. vírus do tipo selvagem), exceto no caso de mutação Q148, onde em FC = 50 ou superior com combinações de outras mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) foi verificado em experiências de passagem com mutações direcionais no local. No passagem em série com a cepa NL432, combinando com mutantes direcionais ao local contendo N155H ou E92Q, não ocorreu seleção adicional de resistência (FC inalterada em torno de 1). Contrariamente, ao conectar com mutantes que abrigam a mutação Q148H (FC 1), foram observadas uma variedade de mutações secundárias com um consequente aumento de FC para valores > 10.

Não foi determinado um valor de corte fenotípico clinicamente relevante (FC vs. vírus de tipo selvagem) a resistência genotípica foi um melhor preditor de resultado. Uma análise de susceptibilidade ao dolutegravir em indivíduos resistentes ao rilpivirina, de pacientes experientes em rilpivirina, o dolutegravir teve um FC menor ou igual a 10 contra os 705 isolados clínicos.

Resistência in vitro (lamivudina)
Em pacientes não tratados anteriormente que receberam dolutegravir + 2 ITRNs nos estudos clínicos, não se desenvolveu resistência à classe dos inibidores da integrase ou a classe dos ITRNs (n=1118 segmento de 48-96 semanas).
Em pacientes cujo tratamento antiretroviral anterior falhou e que não receberam um inibidor da integrase, ocorreram substituições do inibidor da integrase em 4/341 pacientes (acompanhadas de 48 semanas) tratados com dolutegravir administrado com um regime de base selecionado por investigação. Destes quatro pacientes, dois tinham uma mutação única de integrase R208K, com uma FC máxima de 159; um tinha uma substituição polimórfica de integrase V117V, com FC máxima de 692; e um tinha mutações de integrase extensas e presume-se que fosse experiente em inibidores de integrase ou inibidos de integrase. In vitro, a mutação R208K também foi selecionada (ver acima).

Na presença de resistência a outros inibidores de integrase, as seguintes mutações foram selecionadas em 32 pacientes com falência virológica definida pelo protocolo (PDV) e com genótipo parados (idos tratados com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia + agentes de base combinados) após 24 semanas: L74I/M (n=1), E92Q (n=2), R157K/L (n=8), L40E (n=2), V143I/H (n=1), S147G (n=1), Q148H/RK (n=4) e N155I/H (n=1) e I157E/Q (n=1). A resistência ao inibidor de integrase ocorreu no tratamento após uma ligadura em pacientes com história de mutação Q148 (base ou histórica). Cinco outros indivíduos tiveram PDV entre as semanas 24 e 48, e 2 destes 5 tiveram mutações ligadas de tratamento. As mutações emergentes do tratamento ou as misturas de mutações observadas foram L74I (n=1), N155H (n=2). As mutações emergentes do tratamento com resistência genotípica primária aos inibidores da integrase no local, que foram tratadas com dolutegravir (mistura terapêutica de base otimizada) foram consistentes com estes resultados.

Resistência in vitro in vivo (lamivudina)
In vivo, a mutação R208K é selecionada quando o HIV-1 é cultivado na presença de concentrações crescentes de tenofovir. Também pode surgir in vivo após falência virológica de um regime de tratamento incluindo tenofovir. In vitro, a R208R reduziu a susceptibilidade ao tenofovir em aproximadamente 2 vezes e tem sido associada à falta de resposta a regimes contendo tenofovir. Os estudos clínicos em pacientes experientes no tratamento avançado a atividade anti-HIV de tenofovir contra cepas de HIV-1 com mutações primárias de integrase R208K, mas não são inibidoras pelo tenofovir. As cepas de HIV que expressaram 3 ou mais TAMs que incluíam a mutação M41I, ou L210V apresentaram resposta in vivo reduzida ao tenofovir.

Resistência in vivo in vivo (dolutegravir)
Em muitos casos, quando uma mulher em tratamento contendo lamivudina falha (embora menos frequentemente quando o regime de tratamento contém um inibidor da protease potenciado com rilpivirina), a mutação M184V será selecionada numa fase inicial. A M184V causa resistência de alto nível à lamivudina (a susceptibilidade reduzida em 300 vezes). O vírus com M184V replicou-se pior do que o vírus do tipo selvagem. Os dados in vitro sugerem que a contaminação da lamivudina com o vírus antiretroviral, apesar do desenvolvimento de M184V, pode proporcionar alguma vantagem residual (provavelmente devido à alteração da partícula viral). A relevância clínica destes achados não está estabelecida. Portanto, a manutenção da terapêutica com lamivudina, apesar do aparecimento da mutação M184V, deve ser considerada quando a atividade do melhor ITRN de base disoproxil estiver significativamente comprometida.

A resistência cruzada conferida pela mutação M184V é limitada dentro da classe de agentes antiretrovirais nucleosídeos/nucleotídeos inibidores. A zidovudina e a estavudina mudam a sua atividade antiretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém a sua atividade antiretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina, porém, apenas da mutação M184V. O tenofovir HIV mostra uma diminuição de 4 vezes na susceptibilidade à didanosina, o significado clínico disso é desconhecido.

Efeitos no eletrocardiograma (dolutegravir)
Não foram observados efeitos relevantes no intervalo QTc, com doses 3 vezes superiores à dose clínica.

Efeitos in vitro e in vivo
Vários estudos clínicos examinaram a eficácia dos componentes individuais deste produto de combinação de dose fixa. Dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil foram utilizados como entidades únicas em diferentes regimes combinados. Não foram realizados estudos clínicos com a combinação dolutegravir e lamivudina e tenofovir disoproxil. Quando combinado com lamivudina e em pacientes virgens no tratamento com infecção por HIV-1 em dois estudos clínicos, as proporções de pacientes (ITT) com RNA de HIV <50 cópias/ml foram 93% e 94% às 48 semanas.

5.2. Propriedades farmacocinéticas
Em estudos clínicos, a farmacocinética de dolutegravir, lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg foram determinadas após a administração de um comprimido de dose única em voluntários saudáveis em jejum da seguinte forma:

Variável farmacocinética	Média aritmética (± desvio padrão)		
	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir
Concentração máxima (C _{max})	2122 ± 780	2055 ± 559	470 ± 169
Área sob a curva (AUC _{0-∞}), uma medida da extensão da absorção	52660 ± 22886	12124 ± 2722	3443 ± 827
Tempo para atingir a concentração máxima (t _{max})	3,01 ± 1,60	2,11 ± 0,86	1,03 ± 0,60

Farmacocinética de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil

	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir disoproxil
Geral	FC semelhante para indivíduos saudáveis e infectados pelo HIV. Variabilidade PK baixa a moderada		O tenofovir disoproxil é um pró-fármaco (éster solúvel em água, que é rapidamente convertido em tenofovir in vivo). O tenofovir é convertido intracelularmente em tenofovir monofosfato e o componente ativo, tenofovir difosfato.
Absorção			
Biodisponibilidade absoluta	Desconhecida	ND	ND
Biodisponibilidade oral	Pelo menos 32%	80-85%	25%
Efeito dos alimentos	AUC _{0-∞} , C _{max} , T _{max} Não teve efeito significativo Teor de 41% ^a 52% ^b 47% ^c Comido, a extensão moderada Alto teor de gordura	A coadministração de lamivudina com alimentos resulta num atraso de 1 hora e uma C _{max} menor (diminuição à volta de 47%). Comido, a extensão moderada lamivudina observada não é influenciada.	AUC _{0-∞} , C _{max} , T _{max} Sem efeito significativo Sem efeito significativo Refecção leve Refecção rica em gordura
Distribuição			
Volume de distribuição (média)	17 a 20 litros	1,3 l/kg	800 ml/kg
Ligação às proteínas plasmáticas in vitro	> 99%, aumento na fração não ligada a uma albumina sérica baixa (como no comprometimento hepático moderado)	<36% albumina sérica	<0,7% (ligação às proteínas séricas ~7,2%)
Distribuição nos tecidos	LCR: média de 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada, e <150) Tecido vaginal, cervical, fluido cervicovaginal: 6-10% Sêmen: 7% Tecido retal: 17% Tecido de linfonos plasmáticos correspondentes no estado de equilíbrio)		Bem distribuído, com maiores concentrações nos rins e no fígado.
Metabolismo			
Metabolismo hepático/gliosemático via UGT1A1 via menor CYP3A		Apenas via secundária (<10%)	Os estudos in vitro determinaram que nem o tenofovir disoproxil nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450.
Metabolismo (ativo)	ND	ND	Tenofovir
Eliminação			
Meio-vida de eliminação	14 h	5,7 h 22 horas para o trifosfato de lamivudina intracelular	Tenofovir: 12 a 18 h Tenofovir difosfato: 10 h em células monoclonares do sangue periférico em reposo ativadas intracelularmente e 50 h em células monoclonares de sangue periférico em reposo.
Depuração sistêmica média (CLF)	≈1 l/h	0,32 l/h/kg	0,23 l/h/kg
% da dose excretada na urina	32% no total, <1% inalterado, 19% como éter glicosídeo	>70% (predominantemente dependendo inalterado)	70-80% como medicamento inalterado
% da dose excretada			