

única de 50 mg foi semelhante entre os 2 grupos. O efeito do compromisso hepático grave (Pontuação Child-Pugh C) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado.

Doentes com Compromisso Renal: Num estudo de avaliação da farmacocinética de um único comprimido de 50 mg de dolutegravir comparando 8 indivíduos com compromisso renal grave (CrCl menor que 30 ml por minuto) com 8 controles saudáveis correspondentes. AUC, C_{max} e C_{tr} de dolutegravir foram menores em 40%, 23% e 43%, respetivamente, em comparação com os indivíduos saudáveis correspondentes. A análise farmacocinética da população usando dados dos ensaios SAILING e VIKING-3 indicou que o compromisso renal ligeiro e moderado não teve efeito clinicamente relevante na exposição de dolutegravir. Existem informações inadequadas para recomendar a dosagem apropriada de dolutegravir em doentes que necessitam de diálise.

Doentes Infetados Conjuntamente pelo VHB ou VHC: A análise populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados a 200 mg duas vezes por dia no início da infeção conjunta pelo VHB na farmacocinética do dolutegravir. Os dados sobre a infeção conjunta pelo VHB são limitados.

Sexo e Raça: A análise populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados a partir dos ensaios em adultos não saudáveis revelou o efeito do sexo e raça sobre a exposição do dolutegravir.

Estudos de Interação Medicamentosa

Foram realizados estudos de interação medicamentosa com dolutegravir e outros medicamentos provavelmente administrados concomitantemente ou frequentemente utilizados como sondas para interações farmacocinéticas. Os efeitos de dolutegravir na exposição dos medicamentos administrados em concomitância são resumidos na Tabela 11 e os efeitos dos medicamentos concomitantizados na exposição do dolutegravir são resumidos na Tabela 12.

As recomendações de dosagem ou regime com resultados de interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas com dolutegravir são fornecidas na Tabela 8 *[ver Psicologia e Administração (2.2), Interações Medicamentosas (7.3)]*.

Tabela 11. Resumo do Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética dos Medicamentos Administrados em Concomitância

Medicamento Concomitantizado e Dose	Dose de Dolutegravir	n	Média Geométrica do Rácio (90% CI) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Medicamento Concomitantizado com o Dolutegravir em Sem-Estado (n = 1,00)		
			C _{max}	AUC	C _{tr} ou C _{tr} ou C _{tr}
Dactarvir 50 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	12	1,03 (0,84 a 1,25)	0,98 (0,83 a 1,15)	1,06 (0,89 a 1,29)
Ebavir 50 mg uma vez por dia	dose única	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,83, 1,04)	0,98 (0,83, 1,03)
Ethinestradol 10,03 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	15	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Gratzprevir 200 mg uma vez por dia	50 mg dose única	12	0,64 (0,49 a 0,83)	0,81 (0,67, 0,97)	0,88 (0,73, 0,93)
Metformina 500 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	15 ^a	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	–
Metformina 500 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	15 ^a	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	–
Metazona 150 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,93 (0,81 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg uma vez por dia	50 mg duas vezes por dia	10	–	0,95 (0,79 a 1,15)	–
Norelestrogemina 0,25 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivrina 400 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,96 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Sofosbuvir 400 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	24	0,80 (0,78, 0,82)	0,85 (0,81, 0,89)	NA 0,99 (0,97, 1,01)
Tenofovir disoproxil fumarato 200 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	15	0,99 (0,97 a 1,03)	1,12 (1,02 a 1,24)	1,19 (1,09 a 1,35)
Valganciclovir 100 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	24	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)

^a O número de indivíduos representa o número máximo de indivíduos que foram avaliados.

Tabela 12. Resumo do Efeito dos Medicamentos Administrados em Concomitância na Farmacocinética do Dolutegravir

Medicamento Concomitantizado e Dose	Dose de Dolutegravir	n	Média Geométrica do Rácio (IC 90%) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Dolutegravir com os Medicamentos Administrados em Concomitância em Sem-Estado (n = 1,00)		
			C _{max}	AUC	C _{tr} ou C _{tr} ou C _{tr}
Atazanavir 400 mg uma vez ao dia	30 mg uma vez por dia	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,62 a 3,11)
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez por dia	12	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez por dia	15	0,89 (0,81 a 0,97)	0,73 (0,72 a 0,85)	0,65 (0,58 a 0,69)
Efavirenz 600 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez por dia	12	0,63 (0,51 a 0,72)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Ebavir/grazoprevir 50/200 mg duas vezes ao dia	50 mg dose única	12	1,23 (1,05, 1,40)	1,16 (1,00, 1,34)	1,14 (0,95, 1,36)
Etravirina 200 mg duas vezes ao dia	50 mg dose única	16	0,48 (0,45, 0,51)	0,29 (0,27, 0,34)	0,12 (0,09, 0,16)
Etravirina + darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg duas vezes por dia	50 mg dose única	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,72 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg duas vezes por dia	50 mg dose única	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprevir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir 400/100 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez por dia	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivrina 400 mg duas vezes por dia	50 mg dose única	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,01 a 1,19)	1,15 (1,04 a 1,30)
Tenofovir 300 mg uma vez por dia	50 mg dose única	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez por dia	14	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Anticidão (MAALOX) administração simultânea de 2 h após dolutegravir	50 mg dose única	16	0,28 (0,26 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,27 (0,23 a 0,31)
Anticidão (MAALOX) 2 h após dolutegravir	50 mg dose única	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,66 (0,58 a 0,85)
Carbonato de cálcio 1200 mg administração simultânea (jejum)	50 mg dose única	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)
Administração simultânea de carbonato de cálcio 1200 mg (jejum)	50 mg dose única	11	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de cálcio 1200 mg 2 h após dolutegravir	50 mg dose única	11	0,30 (0,28 a 0,32)	0,27 (0,22 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,31)
Carbamazepina 300 mg duas vezes ao dia	50 mg dose única	16 ^a	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,24 (0,21 a 0,31)
Dactarvir 60 mg uma vez por dia	50 mg dose única	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Administração simultânea de fumarato ferrozol 324 mg (jejum)	50 mg dose única	11	0,43 (0,39 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,40 (0,34 a 0,44)
Administração simultânea de fumarato ferrozol 324 mg (alimento)	50 mg dose única	11	0,53 (0,44 a 0,63)	0,48 (0,39 a 0,58)	0,40 (0,34 a 0,44)
Fumarato ferrozol 324 mg 2 h após dolutegravir	50 mg dose única	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,74 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Levotiroxina 50 mg duas vezes ao dia	50 mg dose única	16	0,92 (0,54 a 0,77)	0,97 (0,50 a 0,81)	0,82 (0,56 a 0,82)
Omeprazol 40 mg uma vez por dia	50 mg dose única	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
Prednisona 60 mg uma vez por dia com redução	50 mg dose única	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampicina 600 mg uma vez ao dia	50 mg duas vezes ao dia	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampicina 600 mg uma vez ao dia	50 mg duas vezes ao dia	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Rifabutina 300 mg uma vez por dia	50 mg dose única	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

^a O número de indivíduos representa o número máximo de indivíduos que foram avaliados.
^b A comparação é rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia comparado com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia.
^c A comparação é rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia comparado com dolutegravir 50 mg uma vez por dia.

12.4 Microbiologia

Mecanismo de Ação
O dolutegravir inibe a integração do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de integração da transferência da cadeia de ADN retroviral a qual é essencial para o ciclo de replicação do VIH. Os ensaios bioquímicos de transferência de cadeia utilizando a integrase do VIH-1 purificada e ADN de retroviral pré-processado resultaram em valores IC₅₀ de 2,7 nM e 12 nM.

Atividade Antiviral em Cultura Celular
Dolutegravir exibiu atividade antiviral contra estirpes laboratoriais de VIH-1 de baixa sensibilidade com valores médios de IC₅₀ de 0,5 nM (0,21 ng por mL) a 2,1 nM (0,85 ng por mL) em células monoculares de sangue periférico (PBMCs) e células MT-4. O dolutegravir exibiu atividade antiviral contra 13 isolatos clinicamente derivados da classe B com um valor médio de IC₅₀ de 0,52 nM. Num ensaio de sensibilidade à integração viral usando a região codificada da integrase de isolatos clínicos, O dolutegravir demonstrou atividade antiviral em cultura celular contra um painel de isolatos clínicos de VIH-1 (em cada grupo de 6 células de A, B, C, D, E, F e G e 3 no grupo O) com valores de 0,02 nM a 2,14 nM para o VIH-1. Os valores de IC₅₀ de dolutegravir contra 3 isolatos clínicos de VIH-2 nos ensaios em PBMC variaram de 0,99 nM a 0,61 nM.

Atividade Antiviral em Combinação com Outros Agentes Antivirais
Atividade antiviral do dolutegravir não foi antagonizada quando combinado com o INSTI, raltegravir; os analogos não nucleosídicos do transcriptase reversa (NRTIs), efavirenz ou nevirapina; os NRTIs, abacavir ou estadina; os inibidores de protease (PIs), amprenavir ou lopinavir; o antagonista do co-receptor CCR5, maraviroc; ou o inibidor de fusão, enfuvirtida. A atividade antiviral do dolutegravir não foi antagonizada quando combinado com o inibidor da transcriptase reversa do VHB, adefovir, ou inibida pelo antiviral ribavirina.

Resistência
Resistência Celular: Os vírus resistentes ao dolutegravir foram selecionados em cultura celular a partir de diferentes estirpes e células de VIH-1 de tipo selvagem. As substituições de aminoácidos E92Q, G118R, S153Y ou P133G ou R263K surgiram em diferentes passagens e conferiram susceptibilidade diminuída ao dolutegravir em até 4 vezes. Passagem de vírus mutantes com tais substituições de aminoácidos em substituições adicionais a G118R resultou em vírus com uma susceptibilidade diminuída ao dolutegravir (aumento de variação de 13 para 46). As substituições da integrase adicionais incluíam T97A, E138R, G140S e M154I. Passagem de vírus mutantes contendo G140S e Q148H selecionados para L74M, E92Q e N155H.

Resistência em Sem-Estado Prévia no Tratamento: Nenhum indivíduo que recebeu dolutegravir 50 mg uma vez por dia nos ensaios em experiência prévia no tratamento SPRING-2 (8 semanas) e SINGLE (14 semanas) apresentou uma diminuição detetável na susceptibilidade ao dolutegravir ou NRTIs de base de subconjunto de análise de resistência (n = 12 com ARN do VIH-1 superior a 400 cópias por ml na falha ou na última consulta e com dados de resistência). Dois indivíduos com falha de resposta virológica no SINGLE tiveram substituições de integrase G161S/Q e G162E/Q no início do estudo e tratamento na Semana 84 e na Semana 108, respetivamente, e 1 indivíduo com 275 cópias por ml de ARN de VIH-1 apresentou uma substituição da integrase Q157Q/Q emergente do tratamento detetada na Semana 24. Nenhum desses indivíduos teve uma diminuição correspondente na susceptibilidade ao dolutegravir. Não foram observadas resistências genotípicas emergentes do tratamento no regime de base no braço de dolutegravir nos ensaios SPRING-2 ou SINGLE. Não foram observadas resistências primárias emergentes do tratamento nos grupos de tratamento no ensaio FLAMINGO até a Semana 96.

Indivíduos com Experiência no Tratamento, Sem Experiência Prévia em Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase: No braço de dolutegravir do ensaio SAILING em indivíduos com experiência no tratamento e sem experiência prévia no tratamento com INSTI (n = 384), foram observadas substituições de integrase emergentes do tratamento em 6 de 28 (21%) indivíduos que apresentaram falha de resposta virológica e dados de resistência. Em 5 dos 6 isolados de indivíduos, as substituições emergentes de INSTI incluíam L74M/LM, Q95L/Q, V151V/I (n = 1 cada) e R263K (n = 2). A alteração na susceptibilidade fenotípica do dolutegravir para esses 5 isolatos de indivíduos foi inferior a 2. Um isolato de indivíduo tinha substituições pré-existent de resistência ao raltegravir E138R, G140S e Q148H no início do estudo e tinha substituições adicionais de resistência ao INSTI emergentes, T97A e E138A/T, com uma redução correspondente de 148 vezes na susceptibilidade ao dolutegravir na falha de resposta. No braço comparador de raltegravir, 21 de 49 (43%) indivíduos com falha de resistência no início do estudo apresentaram substituições de resistência a INSTI emergentes (L74M, E92Q, T97A, E138R, G140S/A, Y143R/C, Q148H/R, V151I, N155H, E157Q e G163R/C) e resistência fenotípica ao dolutegravir. **Indivíduos Virologicamente Suprimidos:** O SWOR-1 e o SWOR-2 são ensaios idênticos em indivíduos com supressão virológica a receber 2 NRTIs mais um INSTI, um NRTI ou um PI, que mudaram para dolutegravir mais rilpivrina (n = 513) ou permaneceram no seu regime antiviral atual (n = 511). Nos ensaios SWOR-1 e SWOR-2 agrupados, 12 indivíduos (7 no SWOR-1 e 5 no SWOR-2) tiveram falha de resposta virológica confirmada (ARN de VIH-1 em cada grupo de 200 cópias/ml) enquanto recebiam dolutegravir mais rilpivrina em qualquer momento até a Semana 148. Dez das falhas de resposta virológica confirmadas tinham dados de resistência pós-basal; 6 isolatos apresentando evidência de resistência à rilpivrina e 2 com evidência de substituições de resistência ao dolutegravir. Seis isolatos demonstraram resistência genotípica e fenotípica à rilpivrina com substituições emergentes de resistência a NRTIs, E138E/A (alteração de 1,68 vezes para rilpivrina), M220M/L (alteração de 2 vezes para rilpivrina), L100L/L, K101L e E138A (alteração de rilpivrina a 4,1-ateração), K101E (alteração de rilpivrina 1,2 vezes), K101K, M230M/L (alteração de rilpivrina 2 vezes) e L100L/V, M230M/L (alteração de rilpivrina 3 vezes). Adicionalmente, 1 indivíduo com uma falha de resposta virológica apresentou substituições de resistência a NRTI, K103I e V179I, na Semana 88 com alteração fenotípica da rilpivrina de 5,2, mas não tinha amostra intacta.

Um isolado de falha de resposta virológica apresentou substituição emergente de resistência a INSTI V151V/I presente após o início com experiência prévia no tratamento SPRING-2 (8 semanas) e SINGLE (14 semanas) e substituições de aminoácidos de ARN de ADN pró-viral do VIH, não estavam disponíveis dados fenotípicos da integração para este isolado na falha de resposta virológica. Um outro indivíduo teve substituições de resistência ao dolutegravir G193E no início e falha de resposta virológica, mas nenhuma resistência fenotípica detectada ao dolutegravir. Seis isolatos demonstraram resistência genotípica e fenotípica a dolutegravir com substituições emergentes de resistência a NRTIs, E138E/A (alteração de 1,68 vezes para rilpivrina), M220M/L (alteração de 2 vezes para rilpivrina), L100L/L, K101L e E138A (alteração de rilpivrina a 4,1-ateração), K101E (alteração de rilpivrina 1,2 vezes), K101K, M230M/L (alteração de rilpivrina 2 vezes) e L100L/V, M230M/L (alteração de rilpivrina 3 vezes). Adicionalmente, 1 indivíduo com uma falha de resposta virológica apresentou substituições de resistência a NRTI, K103I e V179I, na Semana 88 com alteração fenotípica da rilpivrina de 5,2, mas não tinha amostra intacta.

Um isolado de falha de resposta virológica apresentou substituição emergente de resistência a INSTI V151V/I presente após o início com experiência prévia no tratamento SPRING-2 (8 semanas) e SINGLE (14 semanas) e substituições de aminoácidos de ARN de ADN pró-viral do VIH, não estavam disponíveis dados fenotípicos da integração para este isolado na falha de resposta virológica. Um outro indivíduo teve substituições de resistência ao dolutegravir G193E no início e falha de resposta virológica, mas nenhuma resistência fenotípica detectada ao dolutegravir. Seis isolatos demonstraram resistência genotípica e fenotípica a dolutegravir com substituições emergentes de resistência a NRTIs, E138E/A (alteração de 1,68 vezes para rilpivrina), M220M/L (alteração de 2 vezes para rilpivrina), L100L/L, K101L e E138A (alteração de rilpivrina a 4,1-ateração), K101E (alteração de rilpivrina 1,2 vezes), K101K, M230M/L (alteração de rilpivrina 2 vezes) e L100L/V, M230M/L (alteração de rilpivrina 3 vezes). Adicionalmente, 1 indivíduo com uma falha de resposta virológica apresentou substituições de resistência a NRTI, K103I e V179I, na Semana 88 com alteração fenotípica da rilpivrina de 5,2, mas não tinha amostra intacta.

Resposta por Genótipo Inicial
Em indivíduos com dados iniciais, 30% continham vírus com uma substituição em Q148 e 33% não tinham substituições primárias de resistência a INSTI (T66A/K, E92Q/V, Y143R/C/H, Q148H/R/K, e N155H) no início do estudo, mas tinham história prévia de evidência genotípica de substituições de resistência a INSTI, evidência fenotípica de resistência a efavirenz ou raltegravir ou evidência genotípica de substituições de resistência a INSTI na triagem.

As taxas de resposta por genótipo inicial foram analisadas numa análise "conforme tratado" na Semana 48 (n = 175) (Tabela 13). A taxa de resposta na Semana 48 aos esquemas contendo dolutegravir foi de 47% (24 de 51) quando estavam presentes substituições de Q148 no início do estudo; Q148 esteve sempre presente com substituições adicionais de resistência a INSTI ou R. Não foram observadas substituições de resistência a INSTI emergentes de tratamento. Os indivíduos com dados iniciais de resposta virológica de 40% (6 de 15) quando estavam inicialmente a receber dolutegravir E157Q ou C no início de outras substituições de resistência a INSTI, mas sem uma substituição de Q148 ou R.

Tabela 13. Resposta Inicial por Genótipo de Integrase em Indivíduos com Experiência Prévia no Tratamento com um Inibidor da Transferência de Cadeia da Integrase no VIKING-3

Genótipo de Inicial	Semana 48 (<50 cópias/ml) n = 175
Resposta Global	66% (116/175)
Sem substituição Q148 ^a	74% (92/124)
O148H/R + G140S/A sem substituição adicional de resistência a INSTI ^b	61% (117/28)
O148H/R + >2 substituições de resistência a INSTI ^b	29% (6/21)

INSTI = Inibidores da transferência da cadeia de integrase.
^a Inclui substituições de resistência a INSTI Y143R/C/H e N155H.
^b As substituições de resistência a INSTI incluíam T66A, L74M/L, E138A/W, G140S/A, Y143R/C/H, E157Q, G163E/K/Q ou G193E/R. Dois indivíduos adicionais tinham genótipos iniciais de Q148/R/M mais L74M/L/M (falha de resposta virológica) e Q148R mais E138K (com resposta).

^c A "falha de resposta" com O148H/R maior ou igual a 2 substituições de resistência INSTI teve substituições Q148-G140-E138 (n = 10).

Resposta por Fenótipo Inicial

Foram analisadas as taxas de resposta por fenótipo de inicial numa análise conforme tratado usando todos os indivíduos com fenótipos de iniciais disponíveis até a Semana 48 (n = 163) (ver Tabela 14). Estes grupos fenotípicos iniciais baseiam-se em indivíduos inscritos no VIKING-3 e não se destinam a representar pontos de susceptibilidade clínica ao dolutegravir definitivos. Os dados são fornecidos para referência aos dados de informações sobre a probabilidade do sucesso virológico com base na susceptibilidade pré-tratamento ao dolutegravir em doentes resistentes a INSTI.

Tabela 14. Resposta por Fenótipo Inicial ao Dolutegravir (Mudança a partir da Referência) em Indivíduos com Experiência Prévia a um Inibidor da Transferência de Cadeia da Integrase no VIKING-3

Fenótipo Inicial ao Dolutegravir (Mudança a partir da Referência)	Resposta na Semana 48 (<50 cópias/ml) Subconjunto n = 163
Resposta Global	64% (104/163)
<3 vezes	72% (85/116)
3 -<10 vezes	53% (18/34)
>10 vezes	23% (3/13)

Resistência Emergente do Tratamento com Inibidor da Transferência de Cadeia da Integrase
No VIKING-3, identificaram-se 50 indivíduos com falha de resposta virológica no regime de dolutegravir duas vezes por dia com ARN de VIH-1 superior a 400 cópias por ml no momento da falha, na Semana 48 ou após, ou no último ponto de amostragem local dos INSTI. As substituições únicas de resistência a INSTI incluíam T66A, L74M/L, E138A/W, G140S/A, Y143R/C/H, E157Q, G163E/K/Q ou G193E/R. Dos indivíduos adicionais tinham genótipos iniciais de Q148/R/M mais L74M/L/M (falha de resposta virológica) e Q148R mais E138K (com resposta).

A resistência a um ou mais medicamentos de base no regime de dolutegravir duas vezes por dia também surgiu em 49% (19 de 39) dos indivíduos na análise de resistência da Semana 48.

No VIKING-3 (MGI16529), 30 indivíduos com falha de resposta virológica num regime atual contendo INSTI e evidência genotípica de substituições de resistência a INSTI na triagem, foram randomizados para receber dolutegravir 50 mg duas vezes por dia ou placebo com o atual regime em falha, durante 7 dias e, em seguida, todos os indivíduos foram randomizados para dolutegravir aberto mais o regime de base otimizado a partir do Dia 8. As respostas virológicas na Semana 48 por categorias genotípicas e fenotípicas iniciais de resistência a INSTI e as substituições associadas à resistência a INSTI que surgiram no tratamento com dolutegravir no VIKING-4 foram consistentes com aquelas observadas no VIKING-3.

Resistência Cruzada
Estirpes de VIH-1 e VIH-2 Mutantes com Resistência Direcionada ao Local dos Inibidores da Transferência de Cadeia de Integrase Direcionada ao Local: A susceptibilidade do dolutegravir foi testada contra 60 vírus VIH-1 mutantes com resistência direcionada ao local dos INSTI (28 com substituições únicas e 32 com 2 ou mais substituições) e 6 vírus VIH-2 mutantes com resistência direcionada ao local dos INSTI em ensaios de susceptibilidade. Os resultados de susceptibilidade de dolutegravir a estas estirpes revelaram uma redução superior a 2 vezes na susceptibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,3 vezes a 3,6 vezes a partir da referência). As combinações de múltiplas substituições 766K/L4M, E92Q/N155H, E140C/Q148H, G140S/Q148H, R, ou Q1, O148R/N155H, T97A/G140S/Q148H e substituições em E138G/N140I/H demonstraram uma redução maior que 2 vezes na susceptibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,3 vezes a 2,1 vezes a partir da referência). Nos mutantes de VIH-2, as combinações das substituições A153G/N155H/S163R e E92Q/T97A/N155H/S163B conferiram reduções de 4 vezes na susceptibilidade ao dolutegravir, e E92Q/N155H/G140S/Q148H demonstraram reduções de 8,5 e 1,7 vezes na susceptibilidade ao dolutegravir, respetivamente.

Estirpes Resistentes a Inibidores de Protease e Inibidores da Transcriptase Reversa: Dolutegravir demonstrou atividade antiviral contra 2 clones mutantes de VIH-1 resistentes a NRTIs, 3 resistentes a NTR e 2 resistentes a PI em comparação com as estirpes de tipo selvagem.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogénese, Mutagénese, Compromisso da Fertilidade

Carcinogénese
Foram conduzidos estudos de carcinogénese de dois anos em murghanos e ratos. Os murghanos receberam doses de até 500 mg por kg e os ratos receberam doses de até 50 mg por kg. Em murghanos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas doses mais altas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 14 vezes maiores do que em humanos na dose máxima recomendada. Em ratos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas doses mais altas, resultando em tratamentos 10 vezes e 15 vezes maiores em comparação com a dose máxima recomendada, o que em humanos na dose máxima recomendada.

Mutagénese
O dolutegravir não foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana, ensaio de linfoma em murghano ou no ensaio in vivo de micronúcleos em roedores.

Compromisso da Fertilidade
Num estudo realizado em ratos, não houve efeitos no acasalamento ou fertilidade com dolutegravir até 1.000 mg por kg por dia. Esta dose foi associada a uma exposição aproximadamente 24 vezes maior do que a exposição em humanos na dose máxima recomendada.

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Descrição dos Estudos Clínicos

A eficácia e segurança do dolutegravir foram avaliadas nos estudos resumidos na Tabela 15.

Tabela 15. Ensaios Realizados com Dolutegravir em Indivíduos Infetados pelo VIH-1

População	Ensaio	Grupo de Ensaio	Tempo (Semana)
Adultos: Sem experiência prévia no tratamento	SPRING-2 (NCT0123086) (NCT0227824)		