HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS.

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE tablets, for oral use

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B
See full prescribing information for complete boxed warning.
Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis B virus (HBV) and have discontinued lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), two components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.1)

INDICATIONS AND USAGE

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, a combination of dolutegravir (integrase strand transfer inhibitor [INSTI]), lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate (both nucleoside reverse transcriptase inhibitors), is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg. (1)

Limitations of Use:
Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets alone is not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is insufficient in these subpopulations. See the dolutegravir prescribing information. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Testing: Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adolescents and adults of childbearing potential. Prior to or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, test for HBV infection. Prior to initiation and during use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorous. (2.1, 5.6, 8.1, 8.3)
- Recommended dose: in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg: One tablet daily. May be taken with or without food. (2.2)
- If dosing with certain UGT1A or CYP3A inducers, then the recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg twice daily. An additional 50-mg dose of dolutegravir, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, should be taken. (2.4)
- Because dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose product and cannot be dose adjusted, dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is not recommended in patients requiring dosage adjustment, patients with estimated creatinine clearance less than 50 mL per min, or patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 50 mg of dolutegravir, 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Previous hypersensitivity reaction to dolutegravir, lamivudine, or tenofovir disoproxil fumarate. (4)
- Coadministration with dofetilide (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop, as a delay in stopping treatment may result in a life- threatening reaction. (5.2)
- Hepatotoxicity has been reported in patients receiving dolutegravir containing regimens. Monitoring for hepatotoxicity is recommended. (5.3)
- New Onset or Worsening Renal Impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Avoid administering dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with concurrent or recent use of nephrotoxic drugs. (5.4)
- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis: Discontinue treatment in patients who develop symptoms or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.5)
- Embryo-fetal toxicity may occur when used at the time of conception and in early pregnancy. Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester due to the risk of neural tube defects. Adolescents and adults of childbearing potential should be counseled on the consistent use of effective contraception. (2.1, 5.6, 8.1, 8.3)
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.8)
- Pancreatitis: Use with caution in pediatric patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment as clinically appropriate. (5.9)
- Decreases in Bone Mineral Density (BMD): Consider assessment of BMD in patients with a history of pathologic fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. (5.10)

ADVERSE REACTIONS

- In adult subjects: The most common adverse reactions (in those receiving dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate) are insomnia, fatigue, headache, diarrhea, rash, pain, and depression. (6.1)
- In pediatric subjects: The most common adverse reactions (in those receiving lamivudine) are fever and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Lupin at 1-800-399-2561 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Co-administration of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. The potential drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy. (4, 7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester or if pregnancy is confirmed in the first trimester due to the risk of neural tube defects. (2.1, 5.6, 8.1)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV-1 transmission. (8.2)
- Females and males of reproductive potential: Pregnancy testing is recommended in adolescents and adults of childbearing potential. Patients should be counseled on the consistent use of effective contraception. (8.1, 8.3)
- Pediatrics: Not recommended for patients weighing less than 35 kg. (8.4)
- Dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets is not recommended in patients with creatinine clearance less than 50 mL per min or patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 06/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to Initiation and During Use of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
2.2 Recommended Dosage
2.3 Not Recommended Due to Lack of Dosage Adjustment
2.4 Dosage Recommendation with Certain Concomitant Medications
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Hepatotoxicity
5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment
5.5 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis
5.6 Embryo-Fetal Toxicity
5.7 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
5.8 Immune Reconstitution Syndrome
5.9 Pancreatitis
5.10 Bone Loss and Mineralization Defects
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Dolutegravir, 3TC, or TDF on the Pharmacokinetics of Other Agents
7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir, 3TC, or TDF
7.3 Significant Drug Interactions for Dolutegravir, 3TC, or TDF
7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult Subjects
14.2 Pediatric Subjects
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B
Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued products containing lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are infected with HBV and discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg.

Limitation of Use:

- Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets alone are not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is insufficient in these subpopulations. See the full prescribing information for dolutegravir.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation and During Use of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adolescents and adults of childbearing potential *[see Warnings and Precautions (5.6), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Prior to or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, test patients for hepatitis B virus (HBV) infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Prior to initiation and during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

2.2 Recommended Dosage

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir, 300 mg of lamivudine (3TC), and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). The recommended dosage regimen of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg (77 lbs) is one tablet once daily orally with or without food.

2.3 Not Recommended Due to Lack of Dosage Adjustment

Because dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is fixed-dose combination product and cannot be dose adjusted, it is not recommended in patients requiring dosage adjustment, patients with creatinine clearance less than 50 mL per min, or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

2.4 Dosage Recommendation with Certain Concomitant Medications

The dolutegravir dose (50 mg) in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is insufficient when co-administered with medications listed in Table 1 that may decrease dolutegravir concentrations; the following dolutegravir dosage regimen is recommended.

Table 1: Dosing Recommendations for Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets with Co-administered Medications

Co-administered Drug	Dosing Recommendation
Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, or rifampin	The recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg twice daily. An additional dolutegravir 50 mg tablet, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, should be taken.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets contain 50 mg of dolutegravir as dolutegravir sodium, 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. The tablets are white, biconvex modified capsule shaped beveled edge film coated tablets debossed with 'L160' on one side and plain on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is contraindicated in patients:

- with previous hypersensitivity reaction to dolutegravir *[see Warnings and Precautions (5.2)]*, or any of the components of this product.
- receiving dofetilide, due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir *[see Drug Interactions (7)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection

All patients should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Discontinuation of anti-HBV therapy, including 3TC and TDF, two components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis B. Patients infected with HBV who discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, resumption of anti-hepatitis B therapy may be warranted.

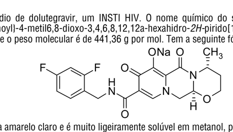
5.2 Hypersensitivity Reaction

Hypersensitivity reactions have been reported with the use of dolutegravir, a component of dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in less than 1% of subjects receiving dolutegravir in Phase 3 clinical trials. Discontinue dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver aminotransferases, should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping treatment with dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is contraindicated in patients who have experienced a previous hypersensitivity reaction to dolutegravir or any of the components of this product.

5.3 Hepatotoxicity

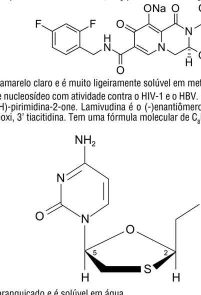
Hepatic adverse events have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In some cases, the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn.

Dolutegravir: dolutegravir como sódio de dolutegravir, um INSTI HIV. O nome químico do sódio de dolutegravir é sódio (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-metil6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-*2H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-7-olate. A fórmula empírica é $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ e o peso molecular é de 441,36 g por mol. Tem a seguinte fórmula estrutural:



Dolutegravir sódico é um pó branco a amarelo claro e é muito ligeiramente solúvel em metanol, praticamente insolúvel em acetonitrila.

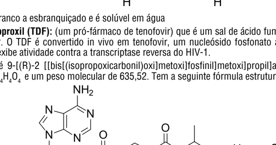
Lamivudina: É um análogo sintético de nucleosídeo com atividade contra o HIV-1 e o HBV. O nome químico da lamivudina é (2R,cis)-4-amino-1 (2-hidroximetil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)-pirimidina-2-one. Lamivudina é o (-)enantiômero de um análogo de dideoxi de citidina. Lamivudina também foi referida como (-)2',3,-dideoxi, 3' tiacitidina. Tem uma fórmula molecular de $C_8H_{11}N_3O_3S$ e um peso molecular de 229,26 g por mol. Tem a seguinte fórmula estrutural:



A lamivudina é um sólido branco a esbranquiçado e é solúvel em água

Fumarato de tenofovir disoproxil (TDF): (um pró-fármaco de tenofovir) que é um sal de ácido fumárico de bis-isopropoxicarboniloxiloximetil éster derivado do tenofovir. O TDF é convertido in vivo em tenofovir, um nucleósido fosfonato acíclico (nucleotídeo) análogo à adenosina 5'-monofosfato. Tenofovir exibe atividade contra a transcriptase reversa do HIV-1.

O nome químico do TDF é 9-[(R)-2 [[bis[(isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1). Tem uma fórmula molecular de $C_{19}H_{30}N_5O_{10} \bullet C_4H_4O_4$ e um peso molecular de 635,52. Tem a seguinte fórmula estrutural:



O fumarato de tenofovir disoproxil é um pó branco a esbranquiçado e livremente solúvel em N, N-dimetilformamida e solúvel em metanol, coeficiente de partição (log p) de 0,75 a 25 °C e constante de ionização (pKa) de 3,95.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

Dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil em comprimidos é um produto combinado em dose fixa dos agentes antiretrovirais HIV-1 dolutegravir, 3TC e TDF *[ver Microbiologia (12.4)]*.

12.2 Farmacodinâmica

Efeitos no eletrocardiograma

Um ensaio completo do QT foi realizado para o dolutegravir. Nem os efeitos de 3TC nem TDF como entidades únicas ou a combinação de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil no intervalo QT foram avaliados.

Em um ensaio aleatório, controlado por placebo, cruzado, 42 participantes saudáveis receberam doses únicas de administração oral de placebo, dolutegravir 250 mg de suspensão (expõe aproximadamente 3 vezes a dose diária de 50 mg em estado estável), e moxifloxacina 400 mg (controle ativo) em sequência aleatória. Depois do ajuste da linha de base e do placebo, a mudança média máxima de QTc baseada no método de correção Fridericia (QTcF) para dolutegravir foi de 2,4 mseg (1 lado 95% CI superior): 4,9 mseg). Dolutegravir não prolongou o intervalo QTc por 24 horas pós-dose.

Efeitos sobre a Função Renal

O efeito do dolutegravir sobre a função renal foi avaliado num estudo aberto, randomizado, com três grupos, paralelo, controlado por placebo em participantes saudáveis (n = 37) que receberam dolutegravir 50 mg uma vez ao dia (n = 12), dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia (n = 13), ou placebo uma vez ao dia (n = 12) durante 14 dias. Uma diminuição na depuração de creatinina, determinada pela coleta de urina de 24 horas, foi observada com ambas as doses de dolutegravir após 14 dias de tratamento em participantes que receberam 50 mg uma vez ao dia (diminuição de 9%) e 50 mg duas vezes ao dia (diminuição de 13%). Nenhuma das doses de dolutegravir teve um efeito significativo sobre a taxa real de filtração glomerular (determinada pela liberação do medicamento experimental, o iohexol)

ou fluxo efetivo de plasma renal (determinado pela liberação do medicamento experimental, para-amino hipúrico) comparado com o placebo.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética em Adultos

Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil em Comprimidos: As exposições médias sistêmicas de dolutegravir, lamivudina e tenofovir dos comprimidos combinados (50 mg/300 mg/300 mg) foram comparáveis às dos comprimidos TIVICAY® de ViiV USA (contendo dolutegravir 50 mg), EPIVIR® de ViiV USA (contendo lamivudina 300 mg) e VIREAD de Gilead Sciences, Inc. USA (contendo fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg), respectivamente, quando doses únicas foram administradas a participantes saudáveis sob condições de jejum e alimentação.

Dolutegravir:

Após a administração oral do dolutegravir, foram observadas concentrações máximas de plasma de 2 a 3 horas de pós-dose. Com a dosagem única diária, o estado estável da farmacocinética é alcançado dentro de aproximadamente 5 dias, com índices de acumulação médios para AUC, $C_{máx}$ e C_{24h} variando de 1,2 a 1,5. Dolutegravir é um substrato de P-gp *in vitro*. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir ainda não foi estabelecida. O dolutegravir é altamente ligado (maior ou igual a 98,9%) às proteínas plasmáticas humanas com base em dados *in vivo* e a ligação é independente da concentração plasmática de dolutegravir. O volume aparente de distribuição (Vd/F) após uma administração única diária de 50 mg é estimado em 17,4 L com base em uma análise farmacocinética da população.

O dolutegravir tem uma semi-vida terminal de aproximadamente 14 horas e uma depuração aparente (CL/F) de 1,0 L por hora com base em análises farmacocinéticas da população.

O dolutegravir é principalmente metabolizado via UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A. Depois de uma única dose oral de [14C] dolutegravir, 53% do total da dose oral é excretado sem alterações nas fezes. Trinta e um por cento da dose oral total é excretado na urina, representado por um éter glucuronido de dolutegravir (18,9% da dose total), um metabolito formado pela oxidação do carbono benzílico (3,0% da dose total), e seu produto hidrolítico N-dealquilação (3,6% da dose total). A eliminação renal do medicamento inalterado foi inferior a 1% da dose.

As propriedades farmacocinéticas do dolutegravir foram avaliadas em participantes adultos saudáveis e Participantes adultos infetados pelo HIV-1. A exposição ao dolutegravir foi geralmente semelhante entre participantes saudáveis e participantes infetados pelo HIV-1.

Tabela 7: Estimativas dos Parâmetros Farmacocinéticos de Estado Estável do Dolutegravir em Adultos Infetados por HIV-1

Parâmetro	Média Geométrica de 50 mg Uma Vez Por Dia (%CV)
$AUC_{(0\ a\ 24)}$ (mcg-h/mL)	53,6 (27)
$C_{máx}$ (mcg/mL)	3,67 (20)
$C_{mín}$ (mcg/mL)	1,11 (46)

Fluido Cerebrospinal (CSF): Em 12 participantes sem tratamento prévio em dolutegravir 50 mg diários mais abacavir/lamivudina, a concentração média de dolutegravir no CSF era de 13,2 ng por mL (variação: 3,74 ng por mL a 18,3 ng por mL) 2 a 6 horas de pós-dose após 16 semanas de tratamento. A relevância clínica desse resultado não foi estabelecida.

3TC: Após a administração oral, o 3TC é rapidamente absorvido e amplamente distribuído. Após a administração oral em doses múltiplas de 3TC 300 mg uma vez por dia durante 7 dias a 60 participantes saudáveis, o $C_{máx}$ em estado estável ($C_{máx,ss}$) foi de 2,04 ± 0,54 mcg por mL (média ± SD) e o AUC em estado estável de 24 horas ($AUC_{24,ss}$) foi de 8,87 ± 1,83 mcg hora por mL. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de 3TC é recuperada como medicamento inalterado na urina. O metabolismo do 3TC é uma pequena via de eliminação. Em humanos, o único metabolito conhecido é o metabolito de sulfóxido trans (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas). Na maioria dos testes de dose única em participantes infetados pelo HIV-1, participantes infetados pelo HBV (VHB), ou indivíduos saudáveis com coleta de soro durante 24 horas após a dosagem, a semi-vida média de eliminação observada($t_{½}$) variou de 5 a 7 horas. Em participantes infetados pelo HIV-1, o total de depurações foi de 398,5 ± 69,1 mL por minuto (média ± SD).

TDF: As propriedades farmacocinéticas do TDF estão resumidas na Tabela 8. Após a administração oral do TDF, as concentrações máximas de soro de tenofovir são atingidas em 1,0 ± 0,4 horas. Menos de 0,7% do tenofovir se liga a proteínas de plasma humano in vitro e a ligação é independente da concentração na faixa de 0,01 a 25 µg/mL. Aproximadamente 70 a 80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada como medicamento inalterado na urina. O tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma única dose oral de TDF, a semi-vida terminal de eliminação do tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Tabela 8: Parâmetros Farmacocinéticos de Dose Única para Tenofovir em Adultos[a]

	Tenofovir
Biodisponibilidade Oral em Jejum[b] (%)	25 (NC a 45,0)
Semi-Vida da Eliminação Terminal Plasmática[b] (hr)	17 (12,0 a 25,7)
$C_{máx}$[c] (mcg/mL)	0.30±0.09
AUC[c] (mcg-hr/mL)	2.29±0.69
CL/F[c] (mL/min)	1043±115
CL_{renal}[c] (mL/min)	243±33

a. NC=Não calculado
b. Mediana (alcance)
c. Média (± SD)

Efeito dos Alimentos na Absorção Oral de Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil em Comprimidos

O efeito dos alimentos no dedolutegravir, lamivudine e fumarato de tenofovir disoproxil em comprimidos não foi avaliado. Com base em comparações cruzadas, a farmacocinética do dolutegravir, da lamivudina e do tenofovir não se prevê que seja significativamente afetada por alimentos, portanto os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil podem ser administrados com ou sem alimentos.

Populações Específicas

Doentes Pediátricos: Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são um produto combinado em dose fixa que não pode ser ajustado para pacientes com peso inferior a 35 kg (77 lbs).

Dolutegravir: A farmacocinética do dolutegravir foi avaliada no ensaio clínico IMPAACT P1093 e nos subestudos farmacocinéticos baseados no peso, do ensaio clínico ODYSSEY. A média de dolutegravir $AUC_{0\text{-}24h}$ e C_{24h} em sujeitos pediátricos infectados pelo HIV-1 eram comparáveis aos de adultos depois de 50 mg uma vez por dia ou 50 mg duas vezes por dia.

TDF: A farmacocinética de estado estacionário do tenofovir foi avaliada em 8 sujeitos pediátricos infectados pelo HIV-1 (de 12 a menos de 18 anos). A média ± SD $C_{máx}$ e AUC_{tau} são 0,38 ± 0,13 mcg/ml e 3,39 ± 1,22 mcg-hr/ml, respectivamente. A exposição ao tenofovir alcançada nesses sujeitos pediátricos recebendo doses diárias orais de TDF 300 mg foi similar à exposição alcançada em adultos recebendo doses diárias de TDF 300 mg.

Pacientes Geriátricos: A análise farmacocinética da população indicou que a idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir. A farmacocinética do tenofovir ou do 3TC não foi estudada em sujeitos com mais de 65 anos.

Pacientes Masculinos e Femininos: Não há diferenças significativas ou clinicamente relevantes de gênero na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir ou 3TC) com base nas informações disponíveis que foram analisadas para cada um dos componentes individuais. A farmacocinética do tenofovir é similar nas populações masculina e feminina.

Grupos Raciais: Não há diferenças raciais significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir ou 3TC) com base nas informações disponíveis que foram analisadas para cada um dos componentes individuais. Não houve números suficientes de outros grupos raciais e étnicos além dos caucasianos para determinar adequadamente as potenciais diferenças farmacocinéticas do tenofovir entre essas populações.

Pacientes com Insuficiência Hepática:

Dolutegravir: O dolutegravir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Em um ensaio clínico comparando 8 sujeitos com insuficiência hepática moderada (Classificação de Child-Pugh B) com 8 controles saudáveis correspondentes, a exposição de dolutegravir de uma única dose de 50 mg foi similar entre os 2 grupos. Nenhum ajuste de dosagem é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Classificação de Child-Pugh A ou B). O efeito da insuficiência hepática grave (Classificação de Child-Pugh C) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado. Portanto, o dolutegravir não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

3TC: As propriedades farmacocinéticas do 3TC foram determinadas em adultos com função hepática comprometida. Os parâmetros farmacocinéticos não foram alterados pela diminuição da função hepática. A segurança e eficácia do 3TC não foram estabelecidas na presença de doença hepática descompensada.

TDF*:* A farmacocinética do tenofovir após uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil foi estudada em indivíduos não infectados pelo HIV com insuficiência hepática moderada a grave. Não houve alterações substanciais na farmacocinética do tenofovir em sujeitos com insuficiências hepáticas em comparação com sujeitos sem insuficiências. Nenhuma mudança na dosagem de TDF é necessária em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com Insuficiência Renal:

Como os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são um produto de dose fixa e a dose não pode ser ajustada, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados em pacientes com depuração de creatinina inferior a 50 ml por minuto ou pacientes com doença renal terminal (ESRD) que requerem hemodiálise *[ver Dosagem e Administração (2.3)]*.

Estudos sobre Interações Medicamentosas

Os ensaios clínicos de interação medicamentosa descritos foram conduzidos com dolutegravir, 3TC, e/ou TDF como entidades únicas; nenhum ensaio de interação medicamentosa foi conduzido usando os comprimidos de dolutegravir em dose fixa, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Não são esperadas interações clinicamente significativas entre o dolutegravir e o 3TC.

Dolutegravir:

A Tabela 5 fornece recomendações de dosagem ou regime como resultado de interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas com dolutegravir. *[ver Interações Medicamentosas (7.3)]*.

Os efeitos do dolutegravir na exposição de medicamentos coadministrados estão resumidos na Tabela 9 e os efeitos dos medicamentos coadministrados sobre a exposição do dolutegravir estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 9: Resumo dos Efeitos do Dolutegravir na Farmacocinética dos Medicamentos Coadministrados

Medicamento(s) Coadministrado(s) e Dose(s)	Dose de Dolutegravir	n	Razão Geométrica Média (90% CI) dos Parâmetros Farmacocinéticos de Medicamentos Coadministrados com/sem Dolutegravir Sem Efeito = 1,00		
			$C_{máx.}$	AUC	Cτ ou C_{24}
Daclatasvir 60 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	12	1,03 (0,84 a 1,25)	0,98 (0,83 a 1,15)	1,06 (0,88 a 1,29)
Elbasvir 50 mg uma vez por dia	dose única de 50 mg	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93, 1,04)	0,98 (0,93, 1,03)
Etinilestradiol 0,035 mg	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)
Grazoprevir 200 mg uma vez por dia	dose única de 50 mg	12	0,64 (0,44, 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79, 0,93)
Metformina 500 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez 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)	–
Metadona 16 a 150 mg	50 mg duas vezes por dia	11	1,00 (0, 94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg uma vez por dia	10	–	0,95 (0,79 a 1,15)	–
Norelgestromina 0,25 mg	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)
Rilpivirina 25 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Sofosbuvir 400 mg uma vez por dia Metabólito (GS-331007)	50 mg uma vez por dia	24	0,88 (0,80, 0,98) 1,01 (0,93, 1,10)	0,92 (0,85, 0,99) 0,99 (0,97, 1,01)	NA 0,99 (0,97, 1,01)
Fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)
Velpatasvir 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 sujeitos representa o número máximo de sujeitos que foram avaliados.

Tabela 10: Resumo dos Efeitos dos Medicamentos Coadministrados na Farmacocinética do Dolutegravir

Medicamento(s) Coadministrado(s) e Dose(s)	Dose de Dolutegravir	n	Razão Média Geométrica (90% CI) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Dolutegravir com/sem Medicamentos Coadministrados Sem Efeito = 1,00		
			$C_{máx.}$	AUC	Cτ ou C_{24}
Atazanavir 400 mg uma vez por dia	30 mg uma vez por dia	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez por 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 por dia	30 mg uma vez por dia	15	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)
Efavirenz 600 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Elbasvir/grazoprevir 50/200 mg uma vez por dia	50 mg dose única	12	1,22 (1,05, 1,40)	1,16 (1,00, 1,34)	1,14 (0,95, 1,36)
Etravirina 200 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	16	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina + darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (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 uma vez por dia	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/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/ritonavir 400/100 mg duas vezes por 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)
Rilpivirina 25 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	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 por 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)
Antiácido (MAALOX) administração simultânea	dose única de 50 mg	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)
Antiácido (MAALOX) 2 h após dolutegravir	dose única de 50 mg	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Carbonato de cálcio 1.200 mg administração simultânea (em jejum)	dose única de 50 mg	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)
Carbonato de cálcio 1.200 mg administração simultânea (alimentado(a))	dose única de 50 mg	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 1.200 mg 2 h após dolutegravir	dose única de 50 mg	11	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,68 a 1,19)
Carbamazepina 300 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	16[c]	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)
Daclatasvir 60 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (em jejum)	dose única de 50 mg	11	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (alimentado(a))	dose única de 50 mg	11	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)
Fumarato ferroso 324 mg 2 h após dolutegravir	dose única de 50 mg	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Multivitamínico (Um dia por dia) administração simultânea	dose única de 50 mg	16	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)
Omeprazol 40 mg uma vez por dia	dose única de 50 mg	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 gradual da dose	50 mg uma vez por dia	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampin[a] 600 mg uma vez por dia	50 mg duas vezes por dia	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampina 600 mg uma vez por dia	50 mg duas vezes por 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 uma vez por dia	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

[a] Comparação é a rifampina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia, em comparação com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia.
[b] Comparação é rifampina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia, em comparação com dolutegravir 50 mg uma vez ao dia.
[c] O número de sujeitos representa o número máximo de sujeitos que foram avaliados.

3TC:

Efeito do 3TC na Farmacocinética de Outros Agentes: Com base nos resultados de estudos *in vitro* , não se espera que a lamivudina em exposições de medicamentos terapêuticos afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos dos seguintes transportadores: polipéptido orgânico de transporte de ânions 1B1/3 (OATP1B1/3), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), P-glicoproteína (P-gp), proteína de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas 1 (MATE1, MATE2-K, transportador orgânico de cátions 1 (OCT)1, OCT2, ou OCT3.

Efeito de outros agentes na Farmacocinética do 3TC: 3TC é um substrato do MATE1, MATE2-K, e OCT2 *in vitro*. A trimetoprima (um inibidor desses transportadores de medicamentos) mostrou aumentar as concentrações de plasma de 3TC. Essa interação não é considerada clinicamente significativa, uma vez que não é necessário ajustar a dose de 3TC.

3TC é um substrato de P-gp e BCRP; entretanto, considerando sua biodisponibilidade absoluta (87%), é improvável que esses transportadores desempenhem um papel significativo na absorção de lamivudina. Portanto, é pouco provável que a coadministração de medicamentos que são inibidores desses transportadores de efluxo afete a disposição e eliminação do 3TC.

Interferon Alfa: Não houve interação farmacocinética significativa entre o 3TC e o interferon alfa em um ensaio de 19 sujeitos masculinos saudáveis.

Ribavirina: Dados*in vitro* indicam que a ribavirina reduz a fosforilação do 3TC, estavudina, e zidovudina. Entretanto, nenhuma interação farmacocinética (por exemplo, concentrações plasmáticas ou concentrações metabólicas intracelulares trifosfóricas ativas) ou farmacodinâmica (por exemplo, perda da supressão virológica do HIV-1/HCV (VHC)) foi observada quando ribavirina e 3TC (n = 18), estavudina (n = 10), ou zidovudina (n = 6) foram coadministradas como parte de um regime multi-medicamentos para participantes co-infetados com HIV-1/HCV (VHC).

Sorbitol (Excipiente): 3TC e sorbitol foram coadministrados a 16 participantes adultos saudáveis, em um ensaio aberto, de sequência aleatória, de 4 períodos, cruzado. Cada participante recebeu uma dose única de 300 mg de solução oral 3TC apenas ou coadministrado com uma dose única de 3,2 g, 10,2 g, ou 13,4 g de sorbitol em solução. A coadministração do 3TC com sorbitol resultou em diminuições dependentes da dose de 20%, 39% e 44% na $AUC_{(0\ a\ 24)}$, 14%, 32% e 36% na $AUC_{(\infty)}$, e 28%, 52% e 55% na $C_{máx}$; de lamivudina, respectivamente.

Trimetoprima/Sulfametoxazol: 3TC e TMP/SMX foram coadministrados a 14 participantes positivos ao HIV-1 em um ensaio de um único centro, aberto, randomizado e cruzado. Cada participante recebeu tratamento com uma única dose de 300 mg de 3TC e TMP 160 mg/SMX 800 mg uma vez por dia durante 5 dias, com administração concomitante de 3TC 300 mg com a quinta dose em uma forma cruzada. A administração conjunta de TMP/SMX com 3TC resultou num aumento de 43% ± 23% (média ± SD) no 3TC AUC∞, uma diminuição de 29% ±13% na depuração oral 3TC, e uma diminuição de 30% ± 36% na depuração renal 3TC. As propriedades farmacocinéticas da TMP e da SMX não foram alteradas pela coadministração com o 3TC. Não há informações a respeito do efeito sobre a farmacocinética de 3TC de doses mais altas de TMP/SMX como as usadas no tratamento de PCP.

TDF: Em concentrações substancialmente maiores (~300 vezes) do que aquelas observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu o metabolismo de medicamentos *in vitro* mediado por nenhuma das seguintes isoformas humanas de CYP: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, ou CYP2E1. Entretanto, foi observada uma pequena redução (6%), mas estatisticamente significativa, no metabolismo do substrato do CYP1A.

Com base nos resultados de experimentos *in vitro* e no conhecido caminho de eliminação do tenofovir, o potencial para interações mediadas pelo CYP envolvendo tenofovir com outros medicamentos é baixo.

O TDF foi avaliado em voluntários saudáveis em combinação com outros medicamentos antiretrovirais e potenciais concomitantes. As tabelas 11 e 12 resumem os efeitos farmacocinéticos do medicamento coadministrado sobre a farmacocinética do tenofovir e os efeitos do TDF sobre a farmacocinética do medicamento co-administrado.

O TDF é um substrato de transportadores de P-gp e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o TDF é co-administrado com um inibidor desses transportadores, um aumento na absorção pode ser observado.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre TDF e efavirenz, metadona, nelfinavir, contracetivos orais, ribavirina, ou sofosbuvir.

Tabela 11: Interações Medicamentosas: Mudanças nos Parâmetros Farmacocinéticos para Tenofovir[a] na Presença do Medicamento Coadministrado

Medicamento Coadministrados	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	N	% Mudança dos Parâmetros Farmacocinéticos de Tenofovir[b] (90% CI)		
			Cmáx	AUC	Cmín
Atazanavir[c]	400 uma vez por dia × 14 dias	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir[c]	300/100 uma vez por dia	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir[d]	300/100 duas vezes ao dia	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Indinavir	800 três vezes por dia × 7 dias	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)		
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,f]	90/400 uma vez por dia × 10 dias	24	↑ 47 (↑ 37 a ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 a ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 57)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,g]		23	↑ 64 (↑ 54 a ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 a ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 a ↑ 70)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[h]	90/400 uma vez por dia × 14 dias	15	↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 duas vezes ao dia × 14 dias	24		↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 duas vezes ao dia × 14 dias	35			↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Sofosbuvir[i]	400 dose única	16	↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45)		
Sofosbuvir/Velpatasvir[j]	400/100 uma vez por dia	24	↑ 44 (↑ 33 a ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 a ↑ 92)
Sofosbuvir/Velpatasvir[k]	400/100 uma vez por dia	30	↑ 46 (↑ 39 a ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 a ↑ 79)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir[l]	400/100/100 + Voxilaprevir[m] 100 uma vez por dia	29	↑ 48 (↑ 36 a ↑ 61)	↑ 39 (↑ 32 a ↑ 46)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 56)
Tacrolimo	0,05 mg/kg duas vezes por dia × 7 dias	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)		
Tipranavir/Ritonavir[n]	500/100 duas vezes ao dia	22	↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17)
	750/200 duas vezes por dia (23 doses)	20	↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27)

a. Os doentes tomaram comprimidos de TDF 300 mg uma vez por dia.
b. Aumento = ↑; Diminuição = ↓; Sem Efeito =
c. Informações Referentes à Prescrição de Atazanavir.
d. Informações Referentes à Prescrição de Darunavir.
e. Dados gerados por dosagem simultânea com (ledipasvir/sofosbuvir). A administração gradual (com 12 horas de intervalo) forneceu resultados semelhantes.
f. Comparação baseada em exposições quando administrado como atazanavir/ritonavir + FTC/TDF.
g. Comparação baseada em exposições quando administrado como darunavir/ritonavir + FTC/TDF.
h. Estudo realizado com EFV/FTC/TDF coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir; a coadministração com ledipasvir/sofosbuvir também resulta em aumentos comparáveis na exposição ao tenofovir quando o TDF é administrado como FTC/rilpivirina/TDF, ou FTC/TDF + dolutegravir.
i. Estudo realizado com EFV/FTC/TDF coadministrado com sofosbuvir.
j. Estudo realizado com FTC/rilpivirina/TDF coadministrado com sofosbuvir/velpatasvir; a coadministração com sofosbuvir/velpatasvir também resulta em aumentos comparáveis em exposições a tenofovir quando o TDF é administrado como EFV/FTC/TDF, elvitegravir/cobicistat/FTC/TDF, FTC/TDF + atazanavir/ritonavir, ou FTC/TDF + darunavir/ritonavir.
k. Administrado como raltegravir + FTC/TDF.
l. Comparação baseada em exposições quando administrado como darunavir + ritonavir + FTC/TDF.
m. Estudo realizado com voxilaprevir 100 mg adicional para alcançar as exposições previstas de voxilaprevir em pacientes infectados pelo HCV (VHC).
n. Informações Referentes à Prescrição de Tipranavir.

Não se observou qualquer efeito nos parâmetros farmacocinéticos dos seguintes medicamentos coadministrados com TDF: abacavir, didanosina (comprimidos tamponados), emtricitabine, entecavir, e 3TC.

Tabela 12: Interações Medicamentosas: Alterações nos Parâmetros Farmacocinéticos para Medicamentos Coadministrados na Presença de TDF

Medicamentos Concomitantes	Dose do Medicamento Coadministrado (mg)	N	% de Alteração dos Parâmetros Farmacocinéticos de Tenofovir[b,a] (90% CI)		
			$C_{máx.}$	AUC	$C_{mín.}$
Abacavir	300 uma vez	8	↑12 (↓1 a ↑26)		NA
Atazanavir[b]	400 uma vez por dia × 14 dias	34	↓21 (↓27 a ↓14)	↓25 (↓30 a ↓19)	↓40 (↓48 a ↓32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/Ritonavir 300/100 uma vez por dia × 42 dias	10	↓28 (↓50 a ↑5)	↓25[c] (↓42 a ↓3)	↓23c (↓46 a ↑10)
Darunavir[d]	Darunavir/Ritonavir 300/100 uma vez por dia	12	↑ 16 (↓6 a ↑42)	↑21 (↓ 5 a ↑54)	↑24 (↓10 a ↑69)
Didanosina[e]	250 uma vez, em simultâneo com tenofovir e uma refeição ligeira[f]	33	↓20[g] (↓32 a ↓7)	[g]	NA
Emtricitabine	200 uma vez por dia × 7 dias	17			↑20 (↑12 a ↑29)
Entecavir	1 mg uma vez por dia × 10 dias	28		↑13 (↑11 a ↑15)	
Indinavir	800 três vezes por dia × 7 dias	12	↓11 (↓30 a ↑12)		
Lamivudina	150 duas vezes por dia × 7 dias	15	↓24 (↓34 a ↓12)		
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 duas vezes por dia × 14 dias	24			
Ritonavir					
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 duas vezes por dia × 14 dias	32	↑22 (↑6 a ↑41)	↑29[h] (↑12 a ↑48)	↑47[h] (↑23 a ↑76)
Ritonavir					↑ 23 (↑3 a ↑46)
Tacrolimo	0,05 mg/kg duas vezes por dia durante 7 dias	21			
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 500/100 duas vezes por dia	22	↓17 (↓26 a ↓6)	↓ 18 (↓25 a ↓9)	↓21 (↓30 a ↓10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200 duas vezes por dia (23 doses)	20	↓11 (↓16 a ↓4)	↓9 (↓15 a ↓3)	↓ 12 (↓22 a 0)

Aumento = ↑; Diminuição = ↓; Sem Efeito = ; NA = Não Aplicável
b Informações Referentes à Prescrição de Atazanavir.
c Em doentes com infecção pelo HIV-1, a adição de TDF ao atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg resultou em valores de AUC e $C_{mín.}$ de atazanavir 2,3 e 4 vezes maiores que os respectivos valores observados para o atazanavir 400 mg quando administrado isoladamente.
d Informações Referentes à Prescrição de Darunavir.
e Informações Referentes à Prescrição de Didanosina. Os doentes receberam cápsulas de didanosina com revestimento entérico.
f 373 kcal, 8,2 g de gordura
g Em comparação com a didanosina (com revestimento entérico) 400 mg administrada isoladamente em condições de jejum.
h Não se espera que os aumentos de AUC e $C_{mín.}$ sejam clinicamente relevantes; portanto, nenhum ajuste de dose é necessário quando TDF e saquinavir reforçado com ritonavir são coadministrados.
i Informações Referentes à Prescrição de Tipranavir.

12.4 Microbiologia

Mecanismo de Ação

Dolutegravir: O dolutegravir inibe a integrase do HIV ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência de cadeia da integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Os ensaios bioquímicos de transferência de cadeia usando integrase purificada de HIV-1 e DNA de substrato pré-processado resultaram em valores de IC50 de 2,7 nM e 12,6 nM.

3TC: 3TC é um análogo sintético de nucleosídeo. De forma intracelular, o 3TC é fosforilado até se obter seu metabólito ativo de 5'-trifosfato, o trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação da lamivudina-TP é a inibição da transcriptase reversa do HIV-1 (RT) por meio da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeos.

***TDF*:** O TDF é um diéster acíclico de fosfonato de nucleosídeos análogo de adenosina monofosfato. O TDF requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão em tenofovir e subsequentes fosforilações através de enzimas celulares para formar o difosfato de tenofovir, um terminador de cadeia obrigatório. O difosfato de tenofovir inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 (RT) antagonizando o substrato natural de desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após a incorporação no DNA, efetuando a terminação da cadeia de DNA. O difosfato de tenofovir é um fraco inibidor das polimerases de DNA α e β de mamíferos, e da polimerase de DNA mitocondrial γ.

Atividade Antiviral na Cultura Celular

Dolutegravir: O dolutegravir exibiu atividade antiviral face às cepas de laboratório de HIV-1 do tipo selvagem com valores médios de EC50 entre 0,5 nM (0,21 ng por mL) e 2,1 nM (0,85 ng por mL) em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e células MT-4. O dolutegravir exibiu atividade antiviral face aos 13 isolados de clado B clinicamente diversos com um valor médio de EC50 de 0,52 nM em um ensaio de susceptibilidade à integrase viral usando a região de codificação de integrase dos isolados clínicos. O dolutegravir demonstrou atividade antiviral em cultura celular face a um painel de isolados clínicos do HIV-1 (3 em cada grupo A, B, C, D, E, F e G de clados M, e 3 no grupo O) com valores de EC50 variando entre 0,02 nM e 2,14 nM para HIV-1. Os valores de EC50 de dolutegravir face a 3 isolados clínicos de HIV-2 em ensaios de PBMC variaram entre 0,09 nM e 0,61 nM.

3TC: A atividade antiviral do 3TC face ao HIV-1 foi avaliada em várias linhas celulares, incluindo monócitos e PBMC humanos frescos, usando ensaios de susceptibilidade padrão. Os valores de EC50 se situaram no intervalo de 0,003 a 15 microM (1 microM = 0,23 mcg por mL). Os valores médios de EC50 do 3TC foram de 60 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 35 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM), 20 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 3 nM (intervalo: 30 a 60 nM), 1 nM (intervalo: 30 a 70 nM), 20 nM (intervalo: 3 a 70 nM), e 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM) face aos clados A-G do vírus HIV-1 e aos vírus do grupo O (n = 3 exceto n = 2 para o clado B), respectivamente. Os valores de EC50 cface a isolados de HIV-2 (n = 4) variaram entre 0,003 e 0,120 microM em PBMC. O 3TC não foi antagônico para todos os agentes anti-HIV testados. O ribavirin (50 microM) usado no tratamento da infecção crônica pelo HCV diminuiu a atividade anti-HIV-1 de 3TC em 3,5 vezes nas células MT-4.

TDF: A atividade antiviral do tenofovir face a isolados laboratoriais e clínicos do HIV-1 foi avaliada em linhas celulares linfoblastóides, células primárias de monócitos/macrófagos e linfócitos do sangue periférico. Os valores de EC_{50} para tenofovir se situaram no intervalo de 0,04 microM a 8,5 microM. O tenofovir exibiu atividade antiviral em cultura celular face aos clados A, B, C, D, E, F, G, e O do HIV-1 (os valores de EC_{50} variaram entre 0,5 microM e 2,2 microM) e face a atividade específica de cepa contra o HIV-2 (os valores de EC_{50} variaram entre 1,6 microM e 5,5 microM).

Atividade Antiviral em Combinação com Outros Agentes Antivirais

Nem dolutegravir nem 3TC foram antagônicos para todos os agentes anti-HIV testados. Consulte as informações completas referentes à prescrição de dolutegravir e 3TC.

Resistência na Cultura Celular