

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TIVICAY

Filmom obložene tablete, 50 mg

Dolutegravir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravir natrija.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne tablete, promjera približno 9 mm, s utisnutom oznakom 'SV 572' s jedne i '50' s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tivicay je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih pacijenata i adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg, inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV).

4.2. Doziranje i način primjene

Tivicay moraju propisati ljekari s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli

Pacijenti zaraženi virusom HIV-1 bez dokumentirane ili klinički suspektne rezistencije na skupinu inhibitora integraze

Preporučena doza dolutegravira je 50 mg peroralno jedanput na dan.

Dolutegravir se u ovoj populaciji mora primjenjivati dvaput na dan ako se uzima istovremeno s nekim lijekovima (npr. efavirenzom, nevirapinom, tipranavirom/ritonavinom ili rifampicinom). Molimo pogledajte poglavlje 4.5.

Pacijenti zaraženi virusom HIV-1 s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze (dokumentiranom ili klinički suspektnom)

Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan.

U slučaju dokumentirane rezistencije koja uključuje Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modeliranje upućuje da se može razmotriti povišenje doze u pacijenata s ograničenim mogućnostima liječenja (manje od 2 aktivna lijeka) zbog uznapredovale rezistencije na više grupa lijekova (vidjeti poglavlje 5.2).

Odluku o primjeni dolutegravira u tih pacijenata treba temeljiti po uzorku rezistencije integraze (vidjeti poglavlje 5.1).

Adolescenti u dobi od 12 ili više godina, do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 20 kg

Kod pacijenata zaraženih virusom HIV-1 bez rezistencije na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza dolutegravira je 50 mg jedanput na dan. U slučaju rezistencije na inhibitore integraze, nema dovoljno podataka za preporuku doze dolutegravira kod adolescenata.

Djeca u dobi od 6 ili više godina do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg

Kod pacijenata zaraženih virusom HIV-1 bez rezistencije na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza dolutegravira određuje se na temelju tjelesne težine djeteta (vidjeti Tablicu 1 i dio 5.2).

Tablica 1 Preporuke za doziranje filmom obloženih tableta u pedijatrijskoj populaciji

| Tjelesna težina (kg) | Doza |
|----------------------|-----------------------|
| 14 do manje od 20 | 40 mg jedanput na dan |
| 20 ili više | 50 mg jedanput na dan |

Alternativno se, ako bolesniku to više odgovara, doza može podijeliti na dvije jednake doze, od kojih se jedna uzima ujutro, a druga navečer (vidjeti Tablicu 2 i dio 5.2).

Tablica 2 Preporuke za alternativno doziranje filmom obloženih tableta u pedijatrijskoj populaciji

| Tjelesna težina (kg) | Doza |
|----------------------|-----------------------|
| 14 do manje od 20 | 20 mg jedanput na dan |
| 20 ili više | 25 mg jedanput na dan |

U slučaju rezistencije na inhibitore integraze, nema dovoljno podataka za preporučivanje doze dolutegravira u djece.

Tablete za oralnu suspenziju

Tivicay je dostupan u obliku filmom obloženih tableta namijenjenih bolesnicima u dobi od 6 ili više 4 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg. Bolesnici mogu prijeći s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno. Međutim, bioraspoloživost filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju nije usporediva pa te dvije formulacije nisu međusobno zamjenjive prema načelu miligram za miligram (vidjeti dio 5.2). Primjerice, za odrasle preporučena doza filmom obloženih tableta iznosi 50 mg, a tableta za oralnu suspenziju 30 mg. Bolesnici koji prelaze s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno trebaju se pridržavati preporuka za doziranje specifičnih za odabranu formulaciju.

Propuštene doze

Ako pacijent propusti dozu lijeka Tivicay, treba je uzeti što je prije moguće, pod uslovom da do sljedeće doze nije preostalo manje od 4 sata. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, pacijent ne treba uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Starije osobe

Malobrojni su podaci o primjeni dolutegravira u pacijenata u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da je starijim pacijentima potrebna različita doza nego mlađim odraslim pacijentima (vidjeti poglavlje 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s blagim, umjerenim ili teškim ($CrCl < 30$ ml/min, pacijent nije na dijalizi) oštećenjem bubrežne funkcije. Nema dostupnih podataka o pacijentima na dijalizi, iako se u toj populaciji ne očekuju razlike u farmakokinetici (vidjeti poglavlje 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Nema dostupnih podataka o pacijentima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) pa se u tih pacijenata dolutegravir mora primjenjivati uz oprez (vidjeti poglavlje 5.2).

Pedijatrijska populacija

Dolutegravir je dostupan i u obliku tableta za oralnu suspenziju namijenjenih djeci u dobi od 4 semice ili više i tjelesne težine od najmanje 3 kg. Međutim sigurnost i djelotvornost lijeka Tivicay u djece

mlađe od 4 sedmice ili tjelesne težine manje od 3 kg nisu još ustanovljene. U slučaju rezistencije na inhibitore integraze, nema dovoljno podataka za preporuku doze lijeka Tivicay u djece i adolescenata. Trenutno dostupni podaci opisani su u poglavljima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tivicay se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti poglavlje 5.2). U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, Tivicay je poželjno uzimati s hranom radi pospješivanja izloženosti (naročito kod pacijenata s mutacijama Q148) (vidjeti poglavlje 5.2).

Kako bi se smanjio rizik od gušenja, pacijenti ne smiju progutati više od jedne tablete odjednom, a djeca tjelesne težine od 14 kg do manje od 20 kg po mogućnosti bi trebala uzimati tablete za oralnu suspenziju.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1

Lijekovi s uskim terapijskim širinama koji su supstrati prijenosnika organskog kationa 2 (OCT2), uključujući ali nije ograničeno na fampridin (također poznat kao dalfampridin; vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Osobito važna rezistencija na skupinu inhibitora integraze

Pri donošenju odluke o primjeni dolutegravira u slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, u obzir treba uzeti činjenicu da je djelovanje dolutegravira značajno oslabljeno kod virusnih sojeva koji imaju mutaciju Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (vidjeti poglavlje 5.1). Nije u potpunosti jasno u kojoj mjeri dolutegravir pruža dodatnu djelotvornost u slučaju takve rezistencije na skupinu inhibitora integraze (vidjeti poglavlje 5.2).

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene dolutegravira prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, sistemskim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije. Primjena dolutegravira i drugih suspektnih lijekova mora se odmah prekinuti ako se pojave znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti (uključujući između ostaloga, težak osip ili osip praćen povišenim vrijednostima jetrenih enzima, vrućicu, opštu malaksalost, umor, tupe bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, eozinofiliju, angioedem). Treba pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin. Odstavljanje prekida liječenja dolutegravirom ili drugim suspektnim aktivnim supstancama nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati po život opasne alergijske reakcije.

Sindrom imunološke reaktivacije

Kod pacijenata s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije uobičajeno javljale unutar prvih nekoliko sedmica ili mjeseci nakon uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije. Značajni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Svaki upalni simptom treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uslovima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Kod nekih pacijenata s istovremenom infekcijom hepatitisom B i/ili C, u skladu sa sindromom imunološke rekonstitucije, su primijećena povišenja biohemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja dolutegravirom. Kod pacijenata s istovremenom infekcijom hepatitisom B i/ili C preporučuje se praćenje biohemijskih parametara jetre. Kada se terapija utemeljena na dolutegraviru započinje u pacijenata s istovremenom infekcijom hepatitisom B, posebnu pažnju treba posvetiti uvođenju ili održavanju djelotvorne terapije za hepatitis B (u skladu sa smjernicama za liječenje) (vidjeti poglavlje 4.8).

Oportunističke infekcije

Pacijente treba upozoriti da liječenje dolutegravirom ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga pacijenti moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom lijekara s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Interakcije s drugim lijekovima

U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze potrebno je izbjegavati faktore koji smanjuju izloženost dolutegraviru. To uključuje istovremenu primjenu lijekova koji smanjuju izloženost dolutegraviru (npr. antacid koji sadrži magnezij/aluminij, nadomjesci željeza i kalcija, multivitaminski pripravci i inducirajući lijekovi, etravirin (bez pojačanih inhibitora proteaze), tipranavir/ritonavir, rifampicin, kantarion i određeni antiepileptici) (vidjeti poglavlje 4.5).

Kad se uzimaju s hranom, Tivicay i nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu se uzeti istovremeno. Ako se Tivicay primjenjuje natašte, preporučuje se nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij uzeti 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay (vidjeti dio 4.5).

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istovremene primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti poglavlje 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, stoga je važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se istovremeno primjenjuje s dolutegravirom. Ova kombinacija može povisiti rizik pojave laktacidoze u pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stepen 3a, klirens kreatinina [CrCl] 45- 59 ml/min) te se preporučuje oprezni pristup. Mora se razmotriti smanjenje doze metformina.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, bifosfonate, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su kod pacijenata s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji. Pacijente treba uputiti da potraže ljekarsku pomoć ako osjete tupe bolove i probadanja u zglobovima, zglobnu zakočenost ili teškoće pri kretanjama.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i nivoa lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tokom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelimično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide i tjelesnu težinu, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je liječiti u skladu sa kliničkom slikom.

Lamivudin i dolutegravir

Dvojni režim liječenja dolutegravirom u dozi od 50 mg jedanput na dan i lamivudinom u dozi od 300 mg jedanput na dan ispitivao se u dvama velikim randomiziranim i slijepim ispitivanjima, GEMINI 1 i GEMINI 2 (vidjeti dio 5.1). Taj je režim prikladan samo za liječenje infekcije virusom HIV 1 kada ne postoji potvrđena ni suspektna rezistencija na skupinu inhibitora integraze ili na lamivudin.

Pomoćne supstance

Tivicay sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira

U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, potrebno je izbjegavati sve faktore koji smanjuju izloženost dolutegraviru.

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom posredstvom UGT1A1. Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp i BCRP; stoga lijekovi koji induciraju navedene enzime mogu smanjiti koncentracije dolutegravira u plazmi i tako oslabiti terapijski učinak dolutegravira (vidjeti

Tabelu 3). Istovremena primjena dolutegravira i drugih lijekova koji inhibiraju spomenute enzime može povećati koncentracije dolutegravira u plazmi (vidjeti Tabelu 3).

Određeni antacidi smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti Tabelu 3).

Učinak dolutegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

In vivo dolutegravir nije imao učinak na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati bilo kojeg od glavnih enzima ili prijenosnika, kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti poglavlje 5.2).

Dolutegravir je *in vitro* inhibirao bubrežni prenosnik organskih kationa 2 (OCT2) i prenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1. *In vivo* je u pacijenata primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10-14%. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti Tabelu 3).

In vitro je dolutegravir inhibirao bubrežne prenosnike za unos tvari te prenosnike organskih aniona OAT1 i OAT3. Budući da dolutegravir ne utiče *in vivo* na farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT prijenosnike, nije vjerojatna inhibicija OAT1 *in vivo*. Inhibicija OAT3 nije ispitivana *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

Potvrđene i teorijske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i lijekovima koji nisu antiretroviroci navedene su u Tabeli 3.

Tabela interakcija

Interakcije između dolutegravira i istovremeno primjenjenih lijekova navedene su u Tabeli 3 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, stanje bez promjene kao “↔”, površina ispod krive koncentracija-vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “C_{max}”, a koncentracija na kraju intervala doziranja kao “C_τ”).

Tabela 3: Interakcije s drugim lijekovima

| Lijekovi po terapijskim područjima | Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) | Preporuke za istovremenu primjenu |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiviroci za HIV-1 | | |
| <i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</i> | | |
| Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjuje koncentraciju dolutegravira u plazmi. Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan kad se istovremeno primjenjuje s etravirinom bez pojačanih inhibitora proteaze. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Dolutegravir se ne smije primjenjivati s etravirinom ako se istovremeno ne primjenjuju atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ili lopinavir/ritonavir kod pacijenataresistentnih na inhibitore integraze (vidjeti nastavak tabele). |
| Lopinavir/ritonavir + etravirin | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔ | Nije potrebno prilagođavati dozu. |

| | | |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Darunavir/ritonavir + etravirin | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔ | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Efavirenz | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _T ↓ 75% efavirenz ↔ (kontrola iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Preporučena doza lijeka dolutegravir pri istovremenoj primjeni s efavirenzom iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju efavirenz (vidjeti poglavlje 4.4). |
| Nevirapin | Dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome kod primjene efavirenta) | Preporučena doza lijeka dolutegravir pri istovremenoj primjeni s nevirapinom iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju nevirapin (vidjeti poglavlje 4.4). |
| Rilpivirin | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _T ↑ 22% rilpivirin ↔ | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| <i>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</i> | | |
| Tenofovir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _T ↓ 8% tenofovir ↔ | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| <i>Inhibitori proteaze</i> | | |
| Atazanavir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _T ↑ 180% atazanavir ↔ (kontrola iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. Tivicay se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom (vidjeti poglavlje 5.2) zbog nedostatnih podataka. |
| Atazanavir /ritonavir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _T ↑ 121% atazanavir ↔ ritonavir ↔ (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. Tivicay se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom (vidjeti poglavlje 5.2) zbog nedostatnih podataka. |

| | | |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza lijeka dolutegravir pri istovremenoj primjeni s tipranavirom/ritonaviirom iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti poglavlje 4.4). |
| Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, nije potrebno prilagođavati dozu. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju fosamprenavir/ritonavir. |
| Darunavir/ritonavir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Lopinavir/ritonavir | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Ostali antivirotici | | |
| Daklatazvir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% daklatazvir ↔ | Daklatazvir nije promijenio koncentraciju dolutegravira u plazmi u klinički relevantnoj mjeri. Dolutegravir nije promijenio koncentraciju daklatazvara u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Ostali lijekovi | | |
| <i>Blokatori kalijevih kanala</i> | | |
| Fampridin (također poznat i kao dalfampridin) | Fampridin ↑ | Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina sa dolutegravirom je kontraindicirana. |
| <i>Antikonvulzivi</i> | | |
| Karbamazepin | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73% | Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan kad se istovremeno primjenjuje sa karbamazepinom. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće, pacijentima resistentnim na inhibitore integraze umjesto karbamazepina potrebno je primijeniti zamjenski lijek. |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Okskarbazepin fenitoin fenobarbital | Dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom) | Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s navedenim metaboličkim induktorima. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće, potrebno je primijeniti zamjenske kombinacije koje ne uključuju navedene metaboličke induktore u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze. |
| <i>Azolni antifungici</i> | | |
| Ketokonazol flukonazol itakonazol posakonazol vorikonazol | Dolutegravir ↔ (interakcija nije ispitivana) | Nije potrebno prilagođavati dozu. S obzirom na podatke o durgim inhibitorima CYP3A4, ne očekuje se značajno povećanje. |
| <i>Biljni lijekovi</i> | | |
| Kantarion (gospina trava) | Dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom) | Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan kad se istovremeno primjenjuje s kantarionom. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće potrebno je primijeniti zamjenske kombinacije koje ne uključuju kantarion u pacijenata rezistentnih na inhibitore integraze. |
| <i>Antacidi i dodaci prehrani</i> | | |
| Antacid koji sadrži magnezij/aluminij | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima) | Antacid koji sadrži magnezij/aluminij treba uzeti sa značajnim vremenskim razmakom u odnosu na primjenu dolutegravira (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja dolutegravira). |
| Nadomjesci kalcija (kada se uzimaju natašte) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima) | - Kad se uzimaju s hranom, Tivicay i nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu se uzeti istodobno. -Ako se Tivicay primjenjuje natašte, takve nadomjeske treba uzeti najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay. |
| Nadomjesci željeza (kada se uzimaju natašte) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima) | Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru opažena su kad su se dolutegravir i ti nadomjesci uzimali natašte. Kod uzimanja s hranom, na promjene izloženosti dolutegraviru nakon njegova uzimanja zajedno s nadomjescima kalcija ili željeza utjecao je učinak hrane, što je dovelo do izloženosti slične onoj koja se postže primjenom dolutegravira natašte. |
| Multivitaminski pripravci (koji sadrže kalcij, željezo i magnezij) (kada se uzimaju natašte) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima) | |
| <i>Kortikosteroidi</i> | | |
| Prednizon | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _T ↑ 17% | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| <i>Antidijabetici</i> | | |

| | | |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformin | Metformin ↑ Kad se istovremeno primjenjuje s dolutegravirom 50mg jedanput na dan: metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Kad se istovremeno primjenjuje s dolutegravirom 50mg dvaput na dan: metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111% | Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istovremene primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije. U pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mora se razmotriti prilagođavanje doze metformina kad se istovremeno primjenjuje s dolutegravirom, zbog povišenog rizika pojave laktacidoze u pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uslijed povišene koncentracije metformina (vidjeti poglavlje 4.4). |
| <i>Antimikotici</i> | | |
| Rifampicin | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _T ↓ 72% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza lijeka dolutegravir iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti poglavlje 4.4). |
| Rifabutin | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _T ↓ 30% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| <i>Oralni kontraceptivi</i> | | |
| Etinilestradiol (EE) i norgestromin (NGMN) | Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% | Dolutegravir nije uticao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) niti progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri njihovoj istovremenoj primjeni s lijekom dolutegravir. |
| <i>Analgetici</i> | | |
| Metadon | Dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _T ↓ 1% | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od ova dva lijeka. |

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tivicay se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ukazuju da aktivna supstanca ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni toksični učinak.

Dva velika ispitivanja u kojima su se pratili ishodi poroda (više od 14 000 ishoda trudnoća) provedena u Bocvani (ispitivanje Tsepamo) i Esvatiniju, kao i drugi izvori, ne ukazuju na povećan rizik od defekata neuralne cijevi nakon izlaganja dolutegraviru.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji kreće se u rasponu od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 - 0,1%).

Podaci iz ispitivanja Tsepamo pokazuju da nema značajne razlike u prevalenciji defekata neuralne cijevi (0,11%) između dojenčadi čije su majke u vrijeme začeća uzimale dolutegravir (više od 9400 izloženih trudnoća) i one čije su majke tijekom začeća uzimale antiretrovirusne režime koji nisu uključivali dolutegravir (0,11%) ili one čije majke nisu bile zaražene HIV-om (0,07%).

Podaci iz ispitivanja u Esvatiniju pokazuju istu prevalenciju defekata neuralne cijevi (0,08%) u dojenčadi čije su majke u vrijeme začeća uzimale dolutegravir (više od 4800 izloženih trudnoća) i dojenčadi čije majke nisu bile zaražene HIV-om (0,08%).

Analizirani podaci o više od 1000 trudnoća u kojima se u prvom tromjesečju provodilo liječenje dolutegravirom iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u odnosu na njihovu osnovnu stopu ili stopu u žena zaraženih HIV-om.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod životinja nisu primijećeni štetni razvojni ishodi, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti poglavlje 5.3).

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpici fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi, u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno informacija o učincima dolutegravira na novorođenčad/dojenčad.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju novorođenčad, kako bi se izbjegao prenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira na plodnost muškaraca ili žena. Istraživanja na životinjama nisu pokazala da dolutegravir utiče na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pacijente treba upozoriti da je tokom liječenja dolutegravirom prijavljena omaglica. Kada se razmatra pacijentova sposobnost upravljanja vozilima i mašinama, treba imati na umu kliničko stanje pacijenta i profil nuspojava dolutegravira.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najteže neželjeno dejstvo, primijećeno u samo jednog pacijenta, bila je reakcija preosjetljivosti, koja je uključivala osip i teške jetrene nuspojave (vidjeti poglavlje 4.4). Najčešća neželjena dejstva povezana s liječenjem bile su mučnina (13%), proljev (18%) i glavobolja (13%).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva za koje se smatra da bi mogla biti povezana s liječenjem dolutegravirom navedena su prema organskim sistemima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definisana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4. Neželjena dejstva

| | | |
|-------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji imunološkog sistema | manje često | preosjetljivost (vidjeti poglavlje 4.4) |
| | manje često | sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti poglavlje 4.4)** |
| Psihijatrijski poremećaji | često | nesanica |
| | često | neuobičajeni snovi |
| | često | depresija |
| | često | anksioznost |
| | Manje često | panični napad |
| | manje često | suicidalne ideje*, pokušaj suicida* * posebno u pacijenata s već postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolesti) |
| | Rijetko | Izvršen suicid* *osobito kod pacijenata s već postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolesti |
| Poremećaji nervnog sistema | vrlo često | glavobolja |
| | često | omaglica |
| Poremećaji probavnog sistema | vrlo često | mučnina |
| | vrlo često | proljevi |
| | često | povraćanje |
| | često | flatulencija |
| | često | bol u gornjem dijelu abdomena |
| | često | bol u abdomenu |
| | često | nelagoda u abdomenu |
| | često | povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) |
| Poremećaji jetre i žuči | manje često | hepatitis |
| | rijetko | akutno zatajenje jetre, povišene vrijednosti bilirubina*** |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | često | osip |
| | često | svrbež |
| Poremećaj muskuloskeletnih i vezivnih tkiva | manje često | artralgija |
| | manje često | mialgija |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | često | umor |
| Pretrage | | |
| | često | povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine |

**vidjeti u nastavku, u dijelu 'Opis odabranih neželjenih dejstava'

***u kombinaciji s povišenim vrijednostima transaminaza

Opis odabranih neželjenih dejstava

Promjene u laboratorijskim nalazima biohemijskih parametara

Povećanje koncentracije kreatinina u serumu nastupilo je u prvoj sedmici liječenja lijekom dolutegravir, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 48. sedmice. Nakon 48 sedmica liječenja primijećena je srednja promjena od 9,96 $\mu\text{mol/l}$ u odnosu na početnu vrijednost. Povećanja vrijednosti kreatinina bila su usporediva kod primjene različitih osnovnih režima liječenja. Spomenute promjene ne smatraju se klinički značajnim jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije.

Istovremena infekcija hepatitisom B ili C

U ispitivanja faze III mogli su biti uključeni pacijenti s istovremenom infekcijom hepatitisom B i/ili C, pod uslovom da im nalazi pretraga biohemijskih parametara jetre na početku ispitivanja nisu bili više od 5

puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je sigurnosni profil u pacijenata s istovremenom infekcijom hepatitisom B i/ili C bio sličan onom primijećenom u pacijenata koji nisu imali istovremenu infekciju hepatitisom B ili C, iako su u svim liječenim skupinama stope odstupanja u vrijednostima AST-a i ALT-a bile nešto više u podskupini pacijenata s istovremenom infekcijom hepatitisom B i/ili C. Na početku liječenja lijekom dolutegravir, u nekih ispitanika s istovremenom infekcijom hepatitisom B i/ili C primijećene su povišene vrijednosti biokemijskih parametara jetre u skladu sa sindromom imunološke rekonstitucije, naročito u onih pacijenata kod kojih je prekinuto liječenje protiv hepatitisa B (vidjeti poglavlje 4.4).

Sindrom imunološkog odgovora

Kod pacijenata s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihove pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti poglavlje 4.4).

Metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do porasta tjelesne težine te vrijednosti lipida i glukoze u krvi (vidjeti poglavlje 4.4).

Pedijatrijska populacija

S obzirom na dostupne podatke iz ispitivanja P1093 (ING112578) i ODYSSEY (201296), koja se trenutno provode u 172 dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 sedmice ili više do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 3 kg) liječenih preporučenim dozama filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju jedanput na dan, nisu primijećene dodatne vrste nuspojava u odnosu na one primijećene u odraslih pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Trenutno iskustvo s predoziranje dolutegravirom je ograničeno.

Ograničeno iskustvo s primjenom jednokratnih visokih doza (najviše 250 mg u zdravih ispitanika) nije ukazalo na specifične simptome ni znakove, osim onih navedenih među nuspojavama.

Daljnje zbrinjavanje mora biti u skladu sa kliničkom indikacijom ili preporukama nacionalnog centra za trovanja, ako on postoji. Nema specifičnog liječenja za predoziranje dolutegravirom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor. Budući da se dolutegravir u velikoj mjeri veže za proteine plazme, nije vjerovatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, ostali antiviroci, ATC kod: J05AX12

Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNK), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

IC₅₀ za dolutegravir u različitim laboratorijskim sojevima na mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, a na MT-4 stanicama kretao se u rasponu od 0,7-2 nM. Slične vrijednosti IC₅₀ primijećene su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz skupina A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost IC₅₀ iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02-2,14). Srednja vrijednost IC₅₀ za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09-0,61).

Antivirusno djelovanje u kombinaciji s drugim antiviruscima

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene dolutegravira i drugih ispitivanih antiretrovirotika: stavudina, abakavira, efavirenza, nevirapina, lopinavira, amprenavira, enfuvirtida, maraviroka i raltegravira. Osim toga, nisu primijećeni antagonistički učinci kod primjene dolutegravira i adefovira, a ribavirin nije vidno uticao na djelovanje dolutegravira.

Uticaj ljudskog seruma

U 100%-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene ekspresije proteina iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost IC₉₀ prilagođenu za proteine od 0,064 µg/ml.

Rezistencija

Rezistencija in vitro

Za ispitivanje razvoja rezistencije *in vitro* koristi se metoda serijske pasaže. Pri korištenju laboratorijskog soja HIV-1 IIIB za vrijeme pasaže tokom 112 dana, odabrane mutacije pojavljivale su se polako, sa supstitucijama na položajima S153Y i F, što je za posljedicu imalo maksimalnu promjenu (engl. *fold change*, FC) u osjetljivosti od 4 (raspon: 2-4). Spomenute mutacije nisu izdvojene u pacijenata koji su u kliničkim ispitivanjima primali dolutegravir. Kada se koristio soj NL432, izdvojene su mutacije E92Q (FC 3) i G193E (također FC 3). Mutacija E92Q izdvojena je u pacijenata s već postojećom rezistencijom na raltegravir koji su liječeni dolutegravirom (navodi se kao sekundarna mutacija dolutegravira).

U daljnjim selekcijskim pokusima na kliničkim izolatima podvrste B, mutacija R263K primijećena je kod svih pet izolata (od 20. sedmice nadalje). U izolatima podvrste C (n=2) i A/G (n=2), supstitucija R263 na integrazi izdvojena je u jednome izolatu, a supstitucija G118R u dva izolata. U kliničkom je programu mutacija R263K prijavljena u dva pacijenta s podvrstama B i C koji su prethodno primali antiretrovirolike, ali ne i inhibitore integraze, no ona nije utjecala na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Mutacija G118R smanjuje osjetljivost izolata s ciljanom mutagenezom (engl. *site directed mutants*) na dolutegravir (FC 10), ali nije pronađena u bolesnika koji su primali dolutegravir u programu ispitivanja faze III.

Kao pojedinačne mutacije, primarne mutacije raltegravira/elvitegravira (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) ne utiču na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Kada se u pokusima na izolatima s ciljanom mutagenezom primarnim mutacijama dodaju mutacije navedene kao sekundarne mutacije povezane s inhibitorima integraze (raltegravirom/elvitegravirom), osjetljivost na dolutegravir ostaje nepromijenjena (FC < 2 u odnosu na virus divljeg tipa), osim u slučaju mutacije Q148, gdje je u kombinaciji sa sekundarnim mutacijama zabilježen FC od 5-10 ili više. Učinak mutacija Q148 (H/R/K) potvrđen je i u pokusima pasaže na izolatima s ciljanom mutagenezom i mutacijom. U serijskoj pasaži sa sojem NL432, koja je započela s izolatima s ciljanom mutagenezom i mutacijom N155H ili E92Q, nije primijećena daljnja selekcija rezistencije (FC od približno 1 ostao je nepromijenjen). Nasuprot tome, ako je pasaža započela s mutantima koji su imali mutaciju Q148H (FC 1), primijećen je niz sekundarnih mutacija i posljedičan porast vrijednosti FC na >10.

Klinički značajna fenotipska krajnja vrijednost (FC u odnosu na virus divljeg tipa) nije utvrđena; genotipska rezistencija bila je bolji pretkazatelj ishoda.

Osjetljivost na dolutegravir analizirana je u 705 izolata rezistentnih na raltegravir prikupljenih u pacijenata koji su prethodno primali raltegravir. FC vrijednost dolutegravira iznosila je 10 ili manje u 94% od 705 kliničkih izolata.

Rezistencija in vivo

U prethodno neliječenih pacijenata koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI), nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja (n=1118, praćenje 48-96 tjedana).

U prethodno neliječenih bolesnika koji su u sklopu ispitivanja iz programa GEMINI primali dolutegravir + lamivudin tijekom 144 sedmica (n=716) nije opažen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ni na skupinu NRTI ja.

U pacijenata koji su neuspješno odgovorili na prethodne terapije, ali nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze (ispitivanje SAILING), supstitucije uzrokovane inhibitorom integraze primijećene su u 4/354 pacijenta (praćenje od 48 sedmica) liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača. Od ta četiri ispitanika, dva su imala jedinstvenu supstituciju R263K na integrazi uz maksimalni FC od 1,93, jedan je imao polimorfnu supstituciju V151V/I na integrazi uz maksimalni FC od 0,92, a jedan je ispitanik imao otprije postojeće mutacije integraze te se pretpostavlja da je prethodno primao inhibitore integraze ili da je prijenosom bio zaražen virusom rezistentnim na inhibitore integraze. Mutacija R263K također je bila izdvojena *in vitro* (vidjeti gore).

Među pacijentima s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze (ispitivanje VIKING-3), sljedeće su mutacije izdvojene u 32 pacijenta s protokolom definiranim virološkim neuspjehom (PDVN) do 24. sedmice te uparenim genotipovima (svi su bili liječeni dolutegravirom u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s optimiziranim osnovnim režimom liječenja): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) te N155H (n=1) i E157E/Q (n=1). Rezistencija na inhibitore integraze uzrokovana liječenjem obično se javljala u pacijenata s mutacijom Q148 u anamnezi (na početku liječenja ili u prošlosti). Dodatnih pet ispitanika doživjelo je PDVN između 24. i 48. sedmice, a 2 od tih 5 ispitanika imala su mutacije uzrokovane liječenjem. Primijećene mutacije uzrokovane liječenjem ili kombinacije mutacija bile su L74I (n=1), N155H (n=2).

U ispitivanju VIKING-4 istraživao se dolutegravir (uz optimiziranu osnovnu terapiju) u ispitanika s primarnom genotipskom rezistencijom na inhibitore integraze (INI) kod probira u 30 ispitanika. Primijećene mutacije uzrokovane liječenjem bile se u skladu s onima primijećenim u ispitivanju VIKING-3.

Kod pedijatrijskih pacijenata koji nisu odgovorili na prethodne terapije, ali prethodno nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze, supstitucija G118R, koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore integraze, primijećena je u 5/159 bolesnika liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim terapijskim režimom prema izboru ispitivača. Od tih su pet ispitanika njih 4 imala sljedeće dodatne supstitucije povezane s integrazom: L74M, E138E/K, E92E/Q i T66I. Za 18 četiri od 5 sudionika u kojih se pojavila supstitucija G118R bili su dostupni fenotipski podaci. U ta se četiri ispitanika FC (faktor promjene u odnosu na virus divljeg tipa) za dolutegravir kretao od 6 do 25.

Učinci na elektrokardiogram

Nisu primijećeni značajni učinci na QTc interval pri primjeni doza približno trostruko većih od kliničkih doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pacijenti koji prethodno nisu liječeni

Djelotvornost dolutegravira u pacijenata s HIV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni temelji se na analizi podataka prikupljenih tokom 96 sedmica u dva randomizirana, međunarodna, dvostruko slijepa aktivno kontrolisana ispitivanja - SPRING-2 (ING113086) i SINGLE (ING114467). Podupiru ih i podaci prikupljeni tokom 96 sedmica u otvorenom, randomiziranom i aktivno kontrolisanom ispitivanju FLAMINGO (ING114915) i dodatni podaci iz otvorene faze ispitivanja SINGLE do 144. sedmice.

Djelotvornost dolutegravira u kombinaciji s lamivudinom u odraslih bolesnika podupiru 144-sedmični podaci iz dvaju identičnih 148 tjednih, randomiziranih, multicentričnih, dvostruko slijepih ispitivanja neinferiornosti pod nazivom GEMINI 1 (204861) i GEMINI 2 (205543).

U ispitivanju SPRING-2 822 odrasle osobe su randomizirane u skupinu koja je primila najmanje jednu dozu dolutegravira od 50 mg jedanput na dan ili raltegravir (RAL) u dozi od 400 mg dvaput na dan; oba lijeka su se primjenjivala uz ABC/3TC ili TDF/FTC. Na početku ispitivanja medijana dobi pacijenata iznosila je 36 godina, 14% pacijenata bile su žene, 15% pacijenata nisu bili bijelci, 11% pacijenata imalo je istovremenu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 2% pacijenata imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

U ispitivanju SINGLE 833 ispitanika randomizirano je u skupinu koja je primila najmanje jednu dozu lijeka Tivicay od 50 mg jedanput na dan u kombinaciji s fiksnom dozom abakavira-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ili fiksnu dozu efavirenza-tenofovira-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na početku ispitivanja medijana dobi pacijenata iznosila je 35 godina, 16% pacijenata bile su žene, 32% pacijenata nisu bili bijelci, 7% pacijenata imalo je istovremenu infekciju hepatitisom C, a 4% pacijenata imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

Primarna mjera ishoda i ostali ishodi nakon 48 sedmica (uključujući ishode prema ključnim kovarijantama s početka ispitivanja) za ispitivanje SPRING-2 i SINGLE prikazani su u Tabeli 5.

Tabela 5. Odgovori u ispitivanjima SPRING-2 i SINGLE nakon 48 sedmica (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sistema [engl. snapshot algorithm], < 50 kopija/ml)

| | SPRING-2 | | SINGLE | |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | Dolutegravir 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI N=411 | RAL 400 mg dvaput na dan + 2 NRTI N=411 | Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jedanput na dan N=414 | EFV/TDF/FTC jedanput na dan N=419 |
| HIV-1 RNK < 50 kopija/ml | 88% | 85% | 88% | 81% |
| Razlika između liječenja* | 2,5% (95% CI: (-2,2%; 7,1%)) | | 7,4% (95% CI: (2,5%; 12,3%)) | |
| Izostanak virološkog odgovora† | 5% | 8% | 5% | 6% |
| HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prema početnim kovarijantama | | | | |
| Virusno opterećenje na početku liječenja (kopija/ml) | | | | |
| ≤100 000 | 267/297 (90%) | 264/295 (89%) | 253/280 (90%) | 238/288 (83%) |
| >100 000 | 94/114 (82%) | 87/116 (75%) | 111/134 (83%) | 100/131 (76%) |
| CD4+ na početku liječenja (stanice/mm³) | | | | |
| < 200 | 43/55 (78%) | 34/50 (68%) | 45/57 (79%) | 48/62 (77%) |
| 200 do <350 | 128/144 (89%) | 118/139 (85%) | 143/163 (88%) | 126/159 (79%) |
| ≥350 | 190/212 (90%) | 199/222 (90%) | 176/194 (91%) | 164/198 (83%) |
| Osnovno liječenje NRTI-jem | | | | |
| ABC/3TC | 145/169 (86%) | 142/164 (87%) | N/A | N/A |
| TDF/FTC | 216/242 (89%) | 209/247 (85%) | N/A | N/A |
| Spol | | | | |
| muškarci | 308/348 (89%) | 305/355 (86%) | 307/347 (88%) | 291/356 (82%) |
| žene | 53/63 (84%) | 46/56 (82%) | 57/67 (85%) | 47/63 (75%) |
| Rasa | | | | |
| bijelci | 306/346 (88%) | 301/352 (86%) | 255/284 (90%) | 238/285 (84%) |
| afroameričko/afričko/drugo porijeklo | 55/65 (85%) | 50/59 (85%) | 109/130 (84%) | 99/133 (74%) |
| Dob (godine) | | | | |
| < 50 | 324/370 (88%) | 312/365 (85%) | 319/361 (88%) | 302/375 (81%) |
| ≥50 | 37/41 (90%) | 39/46 (85%) | 45/53 (85%) | 36/44 (82%) |
| Medijan promjene CD4 | 230 | 230 | 246‡ | 187‡ |

| | | | |
|--------------------------------|--|--|--|
| stanica od početne vrijednosti | | | |
|--------------------------------|--|--|--|

* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.

† Uključuje ispitanike koji su prije 48. sedmice prešli s osnovnog režima liječenja na novu skupinu lijekova ili su promijenili osnovni režim liječenja jer nije bio dopušten prema protokolu ili nije bio dovoljno djelotvoran (samo u ispitivanju SPRING-2), ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. sedmice zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s ≥ 50 kopija unutar 48 sedmica

‡ Prilagođena srednja razlika između liječenja bila je statistički značajna ($p < 0,001$)

U 48. sedmici dolutegravir je bio neinferioran u odnosu na raltegravir u ispitivanju SPRING-2, dok je u ispitivanju SINGLE kombinacija dolutegravir + ABC/3TC bila superiorna u odnosu na efavirenz/TDF/FTC ($p=0,003$), kao što je prikazano iznad u Tabeli 5. U ispitivanju SINGLE, medijana vremena do virusne supresije bila je kraća u pacijenata liječenih dolutegravirom (28 naspram 84 dana [$p < 0,0001$; analiza je bila unaprijed određena i prilagođena za multiplicitet]).

Rezultati u 96. sedmici bili su u skladu sa onim viđenim u 48. sedmici. U ispitivanju SPRING-2 dolutegravir je i dalje bio neinferioran u odnosu na raltegravir (virusna supresija postignuta je u 81% naspram 76% pacijenata), uz medijanu promjene broja CD4 ćelija od 276 ćelija/mm³ (dolutegravir) naspram 264 ćelija/mm³ (raltegravir). U ispitivanju SINGLE, kombinacija dolutegravir + ABC/3TC i dalje je bila superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC (virusna supresija postignuta je u 80% naspram 72% pacijenata), uz razliku između liječenja od 8,0% (2,3; 13,8), $p=0,006$ i prilagođenom srednjom promjenom broja CD4 ćelija od 325 ćelija/mm³ (dolutegravir + ABC/3TC) naspram 281 ćelija/mm³ (EFV/TDF/FTC). U 144. sedmici otvorene faze ispitivanja SINGLE, virološka supresija bila je održana, dolutegravir + ABC/3TC grupa (71%) bila je superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC grupu (63%), razlika između liječenja bila je 8,3% (2,0; 14,6).

U otvorenom, randomiziranom i aktivno kontrolisanom ispitivanju FLAMINGO (ING114915), 484 odrasle osobe s HIV-1 infekcijom koje prethodno nisu bile liječene antiretrovirusnim lijekovima primile su jednu dozu dolutegravira od 50 mg jedanput na dan ($n=242$) ili darunavir/ritonavir (DVR/r) u dozi od 800 mg/100 mg jedanput na dan ($n=242$); oba su se režima primjenjivala uz ABC/3TC ili TDF/FTC. Na početku ispitivanja medijana dobi bolesnika iznosila je 34 godine, 15% bile su žene, 28% pacijenata nisu bili bijelci, 10% ih je imalo istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 3% pacijenata imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove karakteristike bile su slične u obje liječene skupine. U 48. sedmici je virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) postignuta u skupini liječenoj dolutegravirom (90%) bila superiorna u odnosu na onu postignutu u skupini liječenoj kombinacijom DRV/r (83%). Prilagođena razlika u udjelu uz 95% CI iznosila je 7,1% (0,9; 13,2), $p=0,025$. U 96. sedmici, virološka supresija u dolutegravir grupi (80%) bila je superiorna u odnosu na DRV/r grupu (68%) (prilagođena razlika između liječenja [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]).

U dvama identičnim, 148-tjednim, randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543), 1433 odrasla ispitanika s HIV-1 infekcijom i prethodno neliječena antiretrovotocima randomizirana su za primanje dvojnog režima liječenja dolutegravirom u dozi od 50 mg plus lamivudinom u dozi od 300 mg jedanput na dan ili trojnog režima liječenja koji je obuhvaćao dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan plus fiksnu dozu kombinacije TDF/FTC. U ispitivanje su bili uključeni ispitanici koji su pri probiru imali vrijednost HIV-1 RNK u plazmi od 1000 kopija/ml do $\leq 500\,000$ kopija/ml. Na temelju analize objedinjenih podataka, na početku je ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio 33 godine, 15% ispitanika bile su žene, 31% ispitanika nisu bili bijelci, 6% ih je imalo istodobnu infekciju hepatitisom C, a 9% ispitanika imalo je HIV infekciju stadija 3 prema CDC klasifikaciji. Približno trećina bolesnika bila je zaražena HIV-om koji nije bio podvrste B. Navedene su značajke bile slične u svim liječenim skupinama. U 48. tjednu virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) u skupini koja je primala dolutegravir plus lamivudin bila je neinferiorna onoj u skupini koja je primala dolutegravir plus TDF/FTC, kao što je prikazano u Tabeli 6. Rezultati analize objedinjenih podataka odgovarali su onima iz pojedinačnih ispitivanja, kod kojih je postignuta primarna mjera ishoda (razlika u udjelu bolesnika kojima je u 48. tjednu vrijednost HIV-1 RNK u plazmi iznosila < 50 kopija/ml na temelju algoritma za globalnu snimku distribuiranog sustava). Prilagođena razlika iznosila je -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) za GEMINI-1 i -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) za GEMINI-2, uz unaprijed specificiranu graničnu vrijednost neinferiornosti od 10%.

Tabela 6. Odgovori (< 50 kopija/ml, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) u ispitivanjima GEMINI 1 + 2 (objedinjeni podaci u 48. sedmici).

| | Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%) | Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Svi bolesnici | 655/716 (91) | 669/717 (93) |
| | prilagođena razlika -1,7% (95% CI: -4,4; 1,1) ^a | |
| Prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNK | | |
| ≤ 100 000 kopija/ml | 526/576 (91) | 531/564 (94) |
| > 100 000 kopija/ml | 129/140 (92) | 138/153 (90) |
| Prema broju CD4+ stanica | | |
| ≤ 200 stanica/mm ³ | 50/63 (79) | 51/55 (93) |
| > 200 stanica/mm ³ | 605/653 (93) | 618/662 (93) |
| Prema podvrsti virusa HIV-1 | | |
| B | 424/467 (91) | 452/488 (93) |
| Drugo | 231/249 (93) | 217/229 (95) |
| Ponovni porast virusnog opterećenja do 48. sedmice ^b | 6 (<1) | 4 (<1) |
| Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. sedmice, stanica/mm ³ | 224 | 217 |

^a Prilagođeno za početne faktore stratifikacije: vrijednost HIV-1 RNK u plazmi (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) i broj CD4+ stanica (≤ 200 stanica/mm³ naspram > 200 stanica/mm³).

^b Potvrđene razine HIV-1 RNK u plazmi od ≥ 200 kopija/ml nakon prethodne potvrđene supresije na < 200 kopija/ml.

Nakon 96 sedmica i 144 sedmice u ispitivanjima iz programa GEMINI donja granica intervala pouzdanosti od 95% za prilagođenu razliku između liječenja u vidu udjela ispitanika s razinom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) bila je veća od granične vrijednosti za neinferiornost od -10% i za pojedinačna ispitivanja i za analizu objedinjenih podataka, vidjeti Tablicu 7.

Tabela 7 Virološki ishodi (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) u ispitivanjima GEMINI 1 + 2 (objedinjeni podaci za 96. i 144. sedmicu)

| | Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2* | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | DTG + 3TC N=716 | DTG + TDF/FTC N=717 | DTG + 3TC N=716 | DTG + TDF/FTC N=717 |
| | 96. sedmica | | 144. sedmica | |
| HIV-1 RNA <50 kopija/mL | 86% | 90% | 82% | 84% |
| Razlika između liječenja[†] (intervali pouzdanosti od 95%) | -3.4% (-6.7, 0.0) | | -1.8% (-5.8; 2.1) | |
| Izostanak virološkog odgovora | 3% | 2% | 3% | 3% |
| Razlozi | | | | |
| Podaci u promatranom razdoblju, ≥50 kopija/mL | <1% | <1% | <1% | <1% |
| Prekid liječenja, nedostatna djelotvornost | 1% | <1% | 1% | <1% |
| Prekid liječenja, drugi razlozi, ≥50 kopija/mL | <1% | <1% | <1% | 2% |
| Promjena antiretrovirusne terapije | <1% | <1% | <1% | <1% |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Nema viroloških podataka u 96. sedmici/ 144. sedmici | 11% | 9% | 15% | 14% |
| Razlozi | | | | |
| Prekid djelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti | 3% | 3% | 4% | 4% |
| Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga | 8% | 5% | 11% | 9% |
| Gubitak iz praćenja | 3% | 1% | 3% | 3% |
| Povlačenje pristanka | 3% | 2% | 4% | 3% |
| Odstupanje od plana ispitivanja | 1% | 1% | 2% | 1% |
| Odluka liječnika | 1% | <1% | 2% | 1% |
| Nema podataka u promatranom razdoblju, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju | 0% | <1% | <1% | <1% |
| DTG=Dolutegravir | | | | |
| * Rezultati analize objedinjenih podataka u skladu sa onima iz pojedinačnih ispitivanja. | | | | |
| † Na temelju analize stratificirane Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom i prilagođene za sljedeće početne stratifikacijske faktore: plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ kopija/mL naspram $>100,000$ kopija/mL) te broj CD4+ stanica (≤ 200 ćelija/mm ³ naspram >200 ćelija/mm ³). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocjenu je korištena granična vrijednost za neinferiornost od 10%. | | | | |
| N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini | | | | |

Rezistencija uzrokovana liječenjem u prethodno neliječenih bolesnika koji nisu uspješno odgovarali na terapiju

Tokom 96 sedmica u ispitivanjima SPRING-2 i FLAMINGO i 114 sedmice SINGLE, u grupama koje su primale dolutegravir nisu primijećeni slučajevi primarne rezistencije uzrokovane liječenjem na razred inhibitora integraze niti NRTI-ja. Među uporednim grupama, isti izostanak razvoja rezistencije uzrokovane liječenjem je primijećen i u pacijenata liječenih kombinacijom darunavir/r u studiji FLAMINGO. U ispitivanju SPRING-2, četiri ispitanika koja su primala RAL nisu odgovorila na liječenje te su imala značajne NRTI mutacije, a u jednog se ispitanika razvila rezistencija na raltegravir; u ispitivanju SINGLE, šest ispitanika koji su primali EFV/TDF/FTC nisu odgovorili na liječenje te su imali mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI, dok se u jednog ispitanika razvila značajna NRTI mutacija. Tijekom 96 sedmica u ispitivanjima GEMINI-1 i GEMINI-2 nije opažen nijedan slučaj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ili NRTI-ja uzrokovane liječenjem u skupini koja je primala DTG + 3TC niti u usporednoj skupini koja je primala DTG + TDF/FTC.

Pacijenti koji su neuspješno odgovorili na prethodno liječenje, ali nisu bili izloženi skupini inhibitora integraze

U međunarodnom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju SAILING (ING111762), 719 odraslih osoba s HIV-1 infekcijom koje su prethodno primale antiretrovirusnu terapiju (ART) randomizirano je u skupinu koja je primala ili dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan ili raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača, koji se sastojao od najviše 2 lijeka (uključujući najmanje jedan potpuno aktivan lijek). Na početku ispitivanja medijana dobi bolesnika iznosila je 43 godine, 32% pacijenata bile su žene, 50% pacijenata nisu bili bijelci, 16% pacijenata imalo je istovremenu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 46% imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Svi su pacijenti na početku ispitivanja imali rezistenciju na najmanje dvije skupine antiretrovirotika, a 49% ispitanika imalo je rezistenciju na najmanje 3 skupine antiretrovirotika.

Ishodi nakon 48 sedmica (uključujući ishode prema ključnim kovarijantama s početka ispitivanja) za ispitivanje SAILING prikazani su u Tabeli 6.

Tabela 8. Odgovori u ispitivanju SAILING nakon 48 sedmica (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sistema, < 50 kopija/ml)

| | Dolutegravir 50 mg jedanput na dan + osnovni režim liječenja N=354§ | RAL 400 mg dvaput na dan + osnovni režim liječenja N=361§ |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| HIV-1 RNK < 50 kopija/ml | 71% | 64% |
| Prilagođena razlika između liječenja† | 7,4% (95% CI: 0,7%; 14,2%) | |
| Izostanak virološkog odgovora | 20% | 28% |
| HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prema početnim kovarijantama | | |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Virusno opterećenje na početku liječenja (kopija/ml) | | |
| ≤ 50 000 kopija/ml | 186/249 (75%) | 180/254 (71%) |
| > 50 000 kopija/ml | 65/105 (62%) | 50/107 (47%) |
| CD4+ na početku liječenja (stanice/mm³) | | |
| < 50 | 33/62 (53%) | 30/59 (51%) |
| 50 do < 200 | 77/111 (69%) | 76/125 (61%) |
| 200 do < 350 | 64/82 (78%) | 53/79 (67%) |
| ≥ 350 | 77/99 (78%) | 71/98 (72%) |
| Osnovni režim liječenja | | |
| Rezultat za genotipsku osjetljivost* < 2 | 155/216 (72%) | 129/192 (67%) |
| Rezultat za genotipsku osjetljivost* = 2 | 96/138 (70%) | 101/169 (60%) |
| Primjena DRV u osnovnom režimu liječenja | | |
| Bez primjene DRV | 143/214 (67%) | 126/209 (60%) |
| Primjena DRV s primarnim IP mutacijama | 58/68 (85%) | 50/75 (67%) |
| Primjena DRV bez primarnih IP mutacija | 50/72 (69%) | 54/77 (70%) |
| Spol | | |
| muškarci | 172/247 (70%) | 156/238 (66%) |
| žene | 79/107 (74%) | 74/123 (60%) |
| Rasa | | |
| bijelci | 133/178 (75%) | 125/175 (71%) |
| afroameričko/afričko/drugo porijeklo | 118/175 (67%) | 105/185 (57%) |
| Dob (godine) | | |
| < 50 | 196/269 (73%) | 172/277 (62%) |
| ≥ 50 | 55/85 (65%) | 58/84 (69%) |
| Podvrsta HIV virusa | | |
| skupina B | 173/241 (72%) | 159/246 (65%) |
| skupina C | 34/55 (62%) | 29/48 (60%) |
| ostalo† | 43/57 (75%) | 42/67 (63%) |
| Srednje povećanje CD4+ T stanica (stanica/mm ³) | 162 | 153 |
| ‡ Prilagođeno za početne faktore stratifikacije. § 4 ispitanika nisu bila uključena u analizu djelotvornosti zbog integriteta podataka na jednome mjestu ispitivanja *Rezultat za genotipsku osjetljivost (<i>Genotypic Susceptibility Score</i> , GSS) definisan je kao ukupan broj antiretrovirotika u osnovnom režimu liječenja na koje je ispitanikov izolat virusa bio osjetljiv na početku ispitivanja, što je utvrđeno na temelju testova genotipske rezistencije. †Ostale podvrste uključivale su: složenu skupinu (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), sve ostale <10. | | |

U ispitivanju SAILING je virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopija/m) u skupini koja je primala Tivicay (71%) nakon 48 sedmica bila statistički superiorna u odnosu na skupinu koja je primala raltegravir (64%) (p=0,03).

Neuspješan odgovor na liječenje uzrokovan rezistencijom integraze nastale uslijed liječenja zabilježen u statistički manjeg broja ispitanika liječenih lijekom Tivicay (4/354, 1%) nego onih liječenih raltegravinom (17/361, 5%) (p=0,003) (za više informacija vidjeti poglavlje 'Rezistencija *in vivo*' gore).

Pacijenti s neuspješnim odgovorom na prethodno liječenje koje je uključivalo inhibitor integraze (i rezistencija na skupinu inhibitora integraze)

U multicentričnom, otvorenom ispitivanju VIKING-3 (ING112574) s jednom skupinom, odrasli pacijenti s HIV-1 infekcijom koji su prethodno liječeni antiretroviroticima i imali virološki neuspjeh i dokaze trenutno ili ranije postojeće rezistencije na raltegravir i/ili elvitegravir, primali su Tivicay u dozi od 50 mg dvaput na dan, prvih 7 dana u kombinaciji s trenutnim neuspješnim osnovnim režimom liječenja, a od 8. dana nadalje s optimiziranom osnovnom antiretrovirusnom terapijom. U ispitivanje je uključeno 183 pacijenta, od kojih je pri probiru njih 133 imalo rezistenciju na inhibitore integraze, dok je ostalih 50 pacijenata imalo samo dokaze ranije postojeće rezistencije (ali ne i rezistenciju pri odabiru). Raltegravir/elvitegravir je bio dio trenutnog neuspješnog režima liječenja u 98/183 pacijenata (u ostalih je pacijenata bio dio prethodnih neuspješnih terapija). Na početku je ispitivanja medijana dobi pacijenata iznosila 48 godina, 23% pacijenata bile su žene, 29% pacijenata nije bilo bijele rase, a

20% pacijenata imalo je istovremenu infekciju hepatitisom B i/ili C. Medijana vrijednosti CD4+ stanica na početku ispitivanja iznosila je 140 stanica/mm³, medijana trajanja prethodne antiretrovirusne terapije iznosila je 14 godina, a 56% pacijenata imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Ispitanici su na početku ispitivanja imali rezistenciju na više skupina antiretrovirotika: 79% imalo je ≥ 2 značajne NRTI mutacije, 75% ≥ 1 značajne NNRTI mutacije, a 71% ≥ 2 značajne IP mutacije; 62% ispitanika imalo je virus koji nije bio R5.

Srednja vrijednost promjene HIV RNK nakon 8 dana u odnosu na početnu vrijednost (primarna mjera ishoda) iznosila je -1,4 log₁₀ kopija/ml (95% CI -1,3 - -1,5 log₁₀, p<0,001). Odgovor je bio povezan s putom INI mutacije na početku liječenja, kao što je prikazano u Tabeli 9.

Tabela 9. Virološki odgovor (8. dan) nakon 7 dana funkcionalne monoterapije u pacijenata koji su primali RAL/EVG kao dio trenutnog neuspješnog režima, VIKING 3

| Parametri na početku ispitivanja | Dolutegravir 50 mg dvaput na dan N=88* | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------|
| | n | Srednja vrijednost (SD) HIV-1 RNK u plazmi log ₁₀ kopija/ml | Medijana |
| Dobivena skupina mutacija integraze na početku ispitivanja pri kontinuiranoj primjeni RAL/EVG | | | |
| primarna mutacija osim Q148H/K/Ra | 48 | -1,59 (0,47) | -1,64 |
| Q148+1 sekundarna mutacijab | 26 | -1,14 (0,61) | -1,08 |
| Q148+≥2 sekundarne mutacijeb | 14 | -0,75 (0,84) | -0,45 |
| * Od 98 ispitanika koji su primali RAL/EVG kao dio trenutnog neuspješnog režima, njih 88 imalo je mjerljive primarne INI mutacije na početku liječenja te ishod za HIV-1 RNK u plazmi 8. dana dostupan za procjenu | | | |
| a Uključujući primarne mutacije uzrokovane rezistencijom integraze: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q | | | |
| b Sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. | | | |

U pacijenata u kojih na početku ispitivanja nisu pronađene primarne mutacije (N=60) (tj. RAL/EVG nije bio dio trenutne neuspješne terapije) zabilježeno je smanjenje virusnog opterećenja za 1,63 log₁₀ nakon 8 dana.

Nakon faze funkcionalne monoterapije, ispitanici su imali mogućnost reoptimizacije osnovnog režima liječenja, kad god je to bilo moguće. Ukupna stopa odgovora tokom 24 sedmice liječenja, 69% (126/183), u načelu se održala do 48. sedmice u 116/183 (63%) pacijenata koji su imali nivo HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (ITT-E, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sistema). Nakon isključivanja pacijenata koji su prekinuli terapiju zbog nedjelotvornosti te pacijenata u kojih je došlo do značajnih odstupanja u protokolu (netačno doziranje dolutegravira, primjena zabranjenih lijekova), odnosno "populacije s virološkim ishodom", odgovarajuće stope odgovora iznosile su 75% (120/161, 24. sedmicu) i 69% (111/160, 48. sedmicu).

Odgovor je bio niži kada je mutacija Q148 bila prisutna na početku ispitivanja, naročito ako su uz nju bile prisutne i ≥ 2 sekundarne mutacije; Tabela 10. Rezultat ukupne osjetljivosti (engl. *overall susceptibility score*, OSS) na optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*, OBR) nije bio povezan s odgovorom nakon 24 sedmice niti s odgovorom nakon 48 sedmica..

Tabela 10. Odgovor prema rezistenciji na početku ispitivanja, populacija s virološkim ishodom u ispitivanju VIKING-3 (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava)

| Dobivena skupina mutacija integraze | 24. sedmica (N=161) | | | | Ukupno | 48. sedmica (N=160) |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------|-------------|------------|-------------|---------------------|
| | OSS=0 | OSS=1 | OSS=2 | OSS>2 | | Ukupno |
| Bez primarne mutacije integraze ¹ | 2/2 (100%) | 15/20 (75%) | 19/21 (90%) | 9/12 (75%) | 45/55 (82%) | 38/55 (69%) |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Primarna mutacija osim Q148H/K/R ² | 2/2 (100%) | 20/20 (100%) | 21/27 (78%) | 8/10 (80%) | 51/59 (86%) | 50/58 (86%) |
| Q148 + 1 sekundarna mutacija ³ | 2/2 (100%) | 8/12 (67%) | 10/17 (59%) | - | 20/31 (65%) | 19/31 (61%) |
| Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije ³ | 1/2 (50%) | 2/11 (18%) | 1/3 (33%) | - | 4/16 (25%) | 4/16 (25%) |
| ¹ Prethodno postojeća ili fenotipska rezistencija samo na inhibitore integraze. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: kombinovana genotipska i fenotipska rezistencija (neto ocjena na temelju testova Monogram Biosciences) | | | | | | |

Prikupljeni podaci pokazali su da je u ispitivanju VIKING-3 medijana promjene broja CD4+ T stanica od početne vrijednosti iznosila 61 ćeliju/mm³ nakon 24 sedmice te 110 ćelija/mm³ nakon 48 sedmica.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju VIKING-4 (ING116529), 30 odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i koji su na odabiru imali primarnu genotipsku rezistenciju na inhibitore integraze, randomizirano je za sedmodnevnu primjenu ili dolutegravira u dozi od 50 mg dvaput na dan ili placebo, u kombinaciji s trenutnim neuspješnim režimom liječenja; nakon toga je uslijedila otvorena faza u kojoj su svi ispitanici primali dolutegravir. Na početku liječenja, medijan dobi pacijenta iznosio je 49 godina, 20% ispitanika bile su žene, 58% ispitanika nisu bili bijelci, i 23% je istovremeno imalo infekciju hepatitisom B i/ili C. Početni medijan CD+4 bio je 160 stanica/mm³, medijan trajanja prethodne antiretrovirusne terapije (ART) bio je 13 godina, i 63% ispitanika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Na početku ispitivanja ispitanici su pokazali rezistenciju na više skupina antiretrovirusnih lijekova: 80% je imalo ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, i 67% ≥2 IP značajne mutacije; 83% imalo je virus koji nije bio R5. Šesnaest od 30 ispitanika (53%) imalo je virus s mutacijom Q148 na početku ispitivanja. Primarna mjera ishoda nakon 8 dana pokazala je da je dolutegravir u dozi od 50 mg dvaput na dan superioran u odnosu na placebo, uz prilagođenu srednju razliku između liječenja s obzirom na promjenu plazmatske koncentracije HIV-1 RNK od -1,2 log₁₀ kopija/ml u odnosu na početnu vrijednost (95% CI -1,5 - -0,8 log₁₀ kopija/ml, p<0,001). Odgovori nakon 8 dana u ovom placebom kontroliranom ispitivanju bili su potpuno u skladu s onima viđenim u ispitivanju VIKING-3 (koje nije bilo kontrolirano placebom), pa tako i prema kategorijama rezistencije integraze na početku ispitivanja. U 48. sedmici 12/30 (40%) ispitanika imalo je HIV-1 RNK <50 kopija/ml (ITT-E, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sistema (engl. snapshot algorithm)).

U združenoj analizi ispitivanja VIKING-3 i VIKING-4 (n=186, populacija s virološkim ishodom (VO)), udio ispitanika s HIV RNK <50 kopija/ml u 48. sedmici bio je 123/186 (66%). Udio ispitanika s HIV RNK <50 kopija/ml bio je 96/126 (76%) za ispitanike bez Q148 mutacije, 22/41 (54%) za Q148+1 i 5/19 (26%) za Q148+≥2 sekundarne mutacije.

Pedijatrijska populacija

U 48-tjednom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II koje je u tijeku (P1093/ING112578) ocjenjuju se farmakokinetički parametri, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju primijenjenih jedanput na dan u sklopu kombiniranih terapijskih režima u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od ≥ 4 sedmice do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1, od kojih je većina prethodno već bila liječena. Rezultati za djelotvornost (Tabela 11) uključuju sudionike koji su primali preporučene doze filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju, uz primjenu jedanput na dan.

Tablica 11. Antivirusna i imunološka aktivnost do 24. i 48. sedmice u pedijatrijskih bolesnika

| | 24. tjedan N=75 | | 48. tjedan N=66 | |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | n/N | % (95% CI) | n/N | % (95% en) |
| Udio sudionika s razinom HIV RNA < 50 kopija/ml ^{ab} | 42/75 | 56 (44,1; 67,5) | 43/66 | 65,2 (52,4; 76,5) |
| Udio sudionika s razinom HIV RNA < 400 kopija/ml ^b | 62/75 | 82,7 (72,2; 90,4) | 53/66 | 80,3 (68,7; 89,1) |

| | Medijan (n) | (K1, K3) | Medijan (n) | (K1, K3) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Promjena početnog broja CD4+ stanica (stanice/mm ³) | 145 (72) | (-64; 489) | 184 (62) | (-179, 665) |
| Promjena početnog postotka CD4+ stanica | 6 (72) | (2,5; 10) | 8 (62) | (0,4, 11) |
| KI, K3= prvi odnosno treci kvartil. ^a U ovoj su se analizi rezultati < 200 kopija/ml dobiveni testiranjem na HIV-I RNA uz donju granicu detekcije od 200 kopija/ml cenzurirali na > 50 kopija/ml ^b U analizama se koristio algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava | | | | |

Među bolesnicima s virološkim neuspjehom, u njih 5/36 pojavila se supstitucija G118R, koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore integraze. Od tih pet ispitanika, njih 4 imala su sljedeće dodatne supstitucije povezane s integrazom: L74M, E138E/K, E92E/Q i T66I. Za četiri od 5 sudionika u kojih se pojavila supstitucija G118R bili su dostupni fenotipski podaci. U ta se četiri ispitanika FC (faktor promjene u odnosu na virus divljeg tipa) za dolutegravir kretao od 6 do 25.

Europska agencija za lijekove je odgodila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tivicay u pedijatrijskih pacijenata s HIV infekcijom u dobi od 4 sedmice do manje od 6 godina (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Nema dostupnih podataka o primjeni dolutegravira plus lamivudina kao dvojnog režima liječenja u pedijatrijskih bolesnika.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika dolutegravira slična je u zdravih ispitanika i u onih s HIV infekcijom. Farmakokinetička varijabilnost dolutegravira je niska do umjerena. U ispitivanjima faze I u zdravih ispitanika, interindividualna vrijednost CV_b% za AUC i C_{max} kretala se u rasponu od ~20 do 40%, a za C_τ od 30 do 65% u svim ispitivanjima. Interindividualna farmakokinetička varijabilnost dolutegravira bila je veća u ispitanika s HIV infekcijom nego u zdravih ispitanika. Intraindividualna varijabilnost (CV_w%) je niža od interindividualne varijabilnosti.

Filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju nemaju istu bioraspoloživost. Relativna bioraspoloživost tableta za oralnu suspenziju približno je 1,6 puta veća od one filmom obloženih tableta. Stoga će se dozom dolutegravira od 50 mg primijenjenom u obliku filmom obložene(ih) tablete(a) postići slična izloženost kao i dozom dolutegravira od 30 mg primijenjenom u obliku šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg. Slično tome, dozom dolutegravira od 40 mg primijenjenom u obliku četiri filmom obložene tablete od 10 mg postići će se izloženost usporediva s onom koja se postiže dozom dolutegravira od 25 mg primijenjenom u obliku pet tableta za oralnu suspenziju od 5 mg

Apsorpcija

Dolutegravir se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu se medijana T_{max} postiže 1 do 3 sata nakon primjene doze u obliku filmom obložene tablete.

Hrana je povećala opseg i smanjila brzinu apsorpcije dolutegravira. Bioraspoloživost filmom obloženih tableta dolutegravira ovisi o sadržaju obroka: obroci s niskim, umjerenim odnosno visokim udjelom masnoća povećali su AUC_(0-∞) dolutegravira za 33%, 41% odnosno 66%, C_{max} za 46%, 52% odnosno 67% te produljili T_{max} na 3, 4 odnosno 5 sati u odnosu na T_{max} od 2 sata zabilježen kod primjene lijeka natašte. Ta povećanja mogu biti klinički relevantna u slučaju rezistencije na određene skupine inhibitora integraze. Stoga se u pacijenata s HIV infekcijom i rezistencijom na skupinu inhibitora integraze preporučuje primjena lijeka Tivicay zajedno s hranom (vidjeti poglavlje 4.2).

Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena.

Distribucija

Na temelju podataka *in vitro*, dolutegravir se u visokom stupnju (> 99%) veže za proteine plazme ljudi. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije u pacijenata s HIV infekcijom kreće se u rasponu od 17 l do 20 l. Vežanje dolutegravira za proteine plazme neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i

plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim nivoima albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Dolutegravir je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U 13 prethodno neliječenih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti IC_{50}).

Dolutegravir je pronađen u genitalijama žena i muškaraca. AUC u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6-10% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. AUC je u sjemenu iznosio 7%, a u rektalnome tkivu 17% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira glukuronidacijom putem UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A. Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u fecesu. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata u žuči, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se urinom u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0% ukupne doze).

Interakcije s lijekovima

In vitro dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju ($IC_{50} > 50 \mu M$) enzima citohroma P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1 ili UGT2B7 niti prenosnika P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ili MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju ovih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir uticati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za glavne enzime ili prenosnike (vidi poglavlje 4.5).

In vitro, dolutegravir nije bio supstrat ljudskih prenosnika OATP 1B1, OATP 1B3 ili OCT 1.

Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~ 14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u pacijenata s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost farmakokinetike dolutegravira ovisi o dozi i formulaciji lijeka. Nakon peroralne primjene lijeka u obliku film tablete dolutegravir je u načelu imao nelinearnu farmakokinetiku; izloženost u plazmi povećavala se manje nego proporcionalno dozi kada se ona povećala s 2 na 100 mg; međutim, povećanje izloženosti dolutegraviru čini se proporcionalnim dozi kod primjene filmom obložena tableta u rasponu od 25 mg na 50 mg. Kod primjene doze od 50 mg filmom obložene tablete dvaput na dan, izloženost tokom 24 sata približno se udvostručila u odnosu na primjenu doze od 50 mg filmom obložene tabletejedanput na dan.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U randomiziranom ispitivanju raspona doza u ispitanika s HIV-1 infekcijom liječenih monoterapijom dolutegravirom (ING111521) primijećeno je brzo i o dozi ovisno antivirusno djelovanje, uz srednje smanjenje HIV-1 RNK za 2,5 \log_{10} nakon 11 dana primjene doze od 50 mg. Taj antivirusni odgovor održao se 3 do 4 dana nakon posljednje doze u skupini koja je primala dozu od 50 mg filmom obložene tablete.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje, koje koristi združene podatke iz kliničkih ispitivanja u pacijenata rezistentnih na inhibitore integraze, sugerira da povišenje doze s 50 mg filmom obložene tablete dvaput na dan na 100 mg filmom obložene tablete dvaput na dan može povećati učinkovitost dolutegravira u pacijenata s rezistencijom na inhibitore integraze i ograničenim mogućnostima liječenja zbog uznapredovale rezistencije na više grupa lijekova. Bilo je predviđeno da će se udio pacijenata

koji reagiraju na liječenje (HIV-1 RNK <50kopija/ml) u 24. sedmici povećati za oko 4-18% u ispitanika s Q148 + ≥2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Iako ovi simulirani rezultati nisu potvrđeni u kliničkim ispitivanjima, ova viša doza može se razmotriti u prisustvu Q148 + ≥2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I u pacijenata sa sveukupno ograničenim terapijskim mogućnostima zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova. Ne postoje klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti doze od 100 mg filmom obložene tablete dvaput na dan. Istovremeno liječenje atazanavirom izrazito povećava izloženost dolutegraviru i ne smije se uzimati u kombinaciji s tom višom dozom, jer sigurnost nastale izloženosti dolutegraviru nije utvrđena.

Posebne populacije pacijenata

Djeca

Farmakokinetika dolutegravira primijenjenog jedanput na dan u obliku filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od ≥ 4 sedmice

do < 18 godina ocjenjuje se u dvama ispitivanjima koja su u tijeku (P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). U Tablici 12 sažeto se navode simulirani podaci o plazmatskoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene jedanput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine.

Tablica 12. Sažetak simuliranih podataka za farmakokinetičke parametre dolutegravira kod primjene jedanput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine među pedijatrijskim ispitanicima s HIV-1 infekcijom

| Kategorija tjelesne težine (kg) | Formulacija dolutegraviraa | Doza za primjenu jedanput na dan (mg) | Farmakokinetički parametar Geometrijska srednja vrijednost (90% CI) | | |
|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | | | C _{max} (µg/ml) | AUC _{0-24h} (µg*h/ml) | C _{24h} (ng/mL) |
| 3 do <6 | TOS | 5 | 4,02 (2,12; 7,96) | 49,4 (21,6; 115) | 1070 (247; 3830) |
| 6 do <10b | TOS | 10 | 5,90 (3,23; 10,9) | 67,4 (30 4; 151) | 1240 (257; 4580) |
| 6 do <10c | TOS | 15 | 6,67 (3,75; 12,1) | 68,4 (30,6; 154) | 964 (158; 4150) |
| 10 do <14 | TOS | 20 | 6,61 (3,80; 11,5) | 63,1 (28,9; 136) | 719 (102; 3340) |
| 14 do <20 | TOS | 25 | 7,17 (4,10; 12,6) | 69,5 (32,1; 151) | 824 (122; 3780) |
| | FOT | 40 | 6,96 (3,83; 12,5) | 72,6 (33,7; 156) | 972 (150; 4260) |
| 20 do <25 | TOS | 30 | 7,37 (4,24; 12,9) | 72,0 (33,3; 156) | 881 (137; 3960) |
| | FOT | 50 | 7,43 (4,13; 13,3) | 78,6 (36,8; 171) | 1080 (178; 4690) |
| 25 do<30 | FOT | 50 | 6,74 (3,73; 12,1) | 71,4 (33,2; 154) | 997 (162; 4250) |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----------------------|---------------------|-------------------------|
| 30 do <35 | FOT | 50 | 6,20 (3,45; 11,1) | 66,6 (30,5; 141) | 944 (154; 4020) |
| ≥ 35 | FOT | 50 | 4,93 (2,66; 9,08) | 54,0 (24,4; 118) | 814 (142; 3310) |
| Cilj: geometrijska srednja vrijednost | | | | 46 (37 -134) | 995 (697 - 2260) |
| TOS = tableta za oralnu suspenziju FOT = filmom obložena tableta a. Bioraspodivnost dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju je ~ 1,6 puta veća od bioraspodivosti dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta. b. Dob < 6 mjeseci c. Dob > 6 mjeseci | | | | | |

U Tablici 13 sažeto se navode simulirani podaci o plazmatskoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže uz alternativni režim primjene dvaput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine. Za razliku od primjene jedanput na dan, simulirani podaci za alternativni režim primjene dvaput na dan nisu potvrđeni u kliničkim ispitivanjima

Tablica 13 Sažetak simuliranih podataka za farmakokinetičke parametre dolutegravira kod alternativnog režima primjene dvaput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine među pedijatrijskim ispitanicima s HIV-1 infekcijom

| Kategorija tjelesne težine (kg) | Formulacija dolutegravira ^a | Doza primjenu dvaput na dan (mg) | Farmakokinetički parametar Geometrijska srednja vrijednost (90% CI) | | |
|---------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | | | C _{max} (μg/ml) | AUC _{0-12h} (μg*h/ml) | C _{12h} (ng/ml) |
| 6 do < 10 ^b | TOS | 5 | 4,28 (2,10; 9,01) | 31,6 (14,6; 71,4) | 1760 (509; 5330) |
| 6 do < 10 ^c | TOS | 10 | 6,19 (3,15; 12,6) | 43,6 (19,4; 96,9) | 2190 (565; 6960) |
| 10 do < 14 | TOS | 10 | 4,40 (2,27; 8,68) | 30,0 (13,5; 66,0) | 1400 (351; 4480) |
| 14 do < 20 | TOS | 15 | 5,78 (2,97; 11,4) | 39,6 (17,6; 86,3) | 1890 (482; 6070) |
| | FOT | 20 | 4,98 (2,55; 9,96) | 35,9 (16,5; 77,4) | 1840 (496; 5650) |
| 20 do < 25 | TOS | 15 | 5,01 (2,61; 9,99) | 34,7 (15,8; 76,5) | 1690 (455; 5360) |
| | FOT | 25 | 5,38 (2,73; 10,8) | 39,2 (18,1; 85,4) | 2040 (567; 6250) |
| 25 do < 30 | TOS | 15 | 4,57 (2,37; 9,05) | 32,0 (14,6; 69,1) | 1580 (414; 4930) |
| | FOT | 25 | 4,93 (2,50; 9,85) | 35,9 (16,4; 77,4) | 1910 (530; 5760) |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----------------------|----------------------|---------------------|
| 30 do < 35 | FOT | 25 | 4,54 (2,31; 9,10) | 33,3 (15,3; 72,4) | 1770 (494; 5400) |
| ≥ 35 | FOT | 25 | 3,59 (1,76; 7,36) | 26,8 (12,1; 58,3) | 1470 (425; 4400) |
| TOS = tableta za oralnu suspenziju FOT = filmom obložena tableta g. Bioraspoloživost dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju je ~ 1,6 puta veća od bioraspoloživosti dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta. h. Dob < 6 mjeseci i. Dob ≥ 6 mjeseci | | | | | |

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza dolutegravira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci o primjeni dolutegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije

Bubrežni klirens aktivne supstance u nepromijenjenu obliku je sporedan put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike jedne doze dolutegravira filmom obloženih tableta provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{cr} < 30 ml/min), a rezultati su bili u skladu s rezultatima zdravih kontrolnih ispitanika. Izloženost dolutegraviru smanjila se za približno 40% u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Mehanizam koji uzrokuje smanjenje izloženosti je nepoznat. Prilagodavanje doze u pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije ne smatra se potrebnim. Tivicay nije ispitan u pacijenata na dijalizi.

Oštećenje jetrene funkcije

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira i izlučuje kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg filmom obloženih tableta primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila podjednaka, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost nevezanom dolutegraviru bila 1,5 do 2 puta veća nego u zdravih ispitanika. Prilagodavanje doze u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ne smatra se potrebnom. Uticaj teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka Tivicay nije ispitan.

Polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove

Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove mijenjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj mjeri. U meta-analizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, ispitanici s UGT1A1 (n=7) genotipovima i slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32% niži klirens dolutegravira i 46% viši AUC u usporedbi s ispitanicima s genotipovima povezanim s normalnim metabolizmom putem UGT1A1 (n=41).

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih pacijenata nije ukazala na klinički značajan učinak spola na izloženost dolutegraviru.

Rasa

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih pacijenata nije ukazala na klinički značajan učinak rase na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegravira nakon peroralne primjene jedne doze u ispitanika japanskoga porijekla čini se sličnom parametrima primijećenim u ispitanika sa zapada (SAD).

Istodobna infekcija hepatitisom B ili C

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istovremena infekcija virusom hepatitisa C nema klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru. Podaci o ispitanicima s istovremenom infekcijom hepatitisom B su malobrojni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dolutegravir nije bio mutagen niti klastogen u *in vitro* testovima provedenim na bakterijskim stanicama i kultiviranim stanicama sisara niti u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na glodavcima. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugoročnim istraživanjima na miševima i štakorima.

Dolutegravir nije uticao na plodnost mužjaka niti ženki štakora pri dozama do 1000 mg/kg/dan, što je najveća ispitivana doza (izloženost 24 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir prolazi kroz posteljicu.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 27 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dana gestacije nije uzrokovala razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 0,40 puta veća od od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a). U kunića je toksičnost za majku (smanjen unos hrane, slabo izlučivanje/izostanak fecesa/mokraće, suprimiran prirast tjelesne težine) primijećena pri primjeni doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,40 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

U ispitivanju toksičnosti u mladim životinja kod štakora, primjena dolutegravira u dozi od 75 mg/kg na dan uzrokovala je smrt kod dva mladunca prije prestanka sisanja. Tijekom liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja, srednja vrijednost prirasta tjelesne težine bila je smanjena u ovoj skupini, a to se smanjenje održalo tijekom cijelog ispitivanja kod ženki tijekom razdoblja nakon prestanka sisanja. Sistemska izloženost dolutegraviru pri toj dozi (na temelju AUC-a) bila je ~17 - 20 puta veća od izloženosti u ljudi kod preporučene pedijatrijske izloženosti. Nisu utvrđeni novi ciljni organi kod mladih životinja u usporedbi s odraslima. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, opažena je smanjena tjelesna težina mladunčadi u razvoju tijekom laktacije kod primjene doze toksične za majku (izloženost približno 27 puta veća od izloženosti u ljudi pri primjeni maksimalne preporučene doze u ljudi).

Učinak dugotrajnog svakodnevnog liječenja visokim dozama dolutegravira ocijenjen je u istraživanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (do 26 sedmica) i majmunima (do 38 sedmica). Primarni učinak dolutegravira bile su gastrointestinalna nepodnošljivost ili iritacija u štakora odnosno majmuna pri dozama koje su izazvale sistemsku izloženost približno 21 odnosno 0,82 puta veću od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Budući da se gastrointestinalna nepodnošljivost smatra posljedicom lokalne primjene aktivne supstance, doza sigurna za primjenu (engl. *safety cover*) može se na primjeren način izraziti u mg/kg ili mg/m². Gastrointestinalna nepodnošljivost u majmuna javljala se nakon primjene doza koje su bile 15 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/kg (određeno na temelju osobe tjelesne težine 50 kg) te 5 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/m² za kliničku dozu od 50 mg dvaput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) -djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima na navoj i polietilenskom toplinski zavarenom zaštitnom folijom. Bočice sadrže 30 filmom obloženih tableta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 YK11, Irska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet)

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Španija

Delpharm Poznan Spolka Akcyjna
UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poljska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u BiH:

Evropa Lijek Pharma d.o.o., Vlakovo 252, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

TIVICAY (dolutegravir), filmom obložene tablete, 30x50mg: 04-07.3-2-5708/24 od 29.11.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.07.2025.godine