

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİVİCAY 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 50 mg dolutegravire eşdeğer 52,6 mg dolutegravir sodyum içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat21,0 mg

Sodyum stearil fumarat6,0 mg

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında "SV 572" ve diğer tarafında "50" yazıları basılı, sarı, yuvarlak, bikonveks şeklinde tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİVİCAY; diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmak üzere İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte yetişkinler, adolesanlar ve en az 14 kg ağırlığındaki 6 yaş veya üzerindeki çocukların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TİVİCAY, HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

Yetişkinler

HIV-1 ile enfekte olan ve belgelenen ya da klinik olarak şüphelenilen integras sınıfı direnci olmayan hastalar

TİVİCAY'in önerilen dozu günde bir kere 50 mg'dır.

Bu hasta popülasyonunda dolutegravir bazı ilaçlar (örneğin; efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir veya rifampisin) ile birlikte kullanıldığında günde iki kere alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

HIV-1 ile enfekte olan ve integras sınıfına direnci olan (belgelenmiş ya da klinik olarak şüphelenilen) hastalar

TİVİCAY'in önerilen dozu günde iki kere 50 mg'dır.

Q148 + G140A/C/S, E138A/K/T, L74I'dan ≥ 2 sekonder mutasyonu içeren belgelenmiş direnç varlığında, model ileri evre birçok sınıfa direnç nedeniyle kısıtlı tedavi seçeneklerine sahip (2'den az aktif ajan) hastalar için artırılmış bir dozun dikkate alınabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Bu hastalarda dolutegravir kullanma kararı integras direnci türüne göre belirlenmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Unutulan dozlar

Bir doz TİVİCAY unutulursa, bir sonraki doza 4 saat ve daha az bir süre olmaması koşuluyla, hatırlandığı anda alınmalıdır. Buna karşın, bir sonraki doza 4 saat ve daha az bir süre varsa, atlanan doz alınmaz ve bir sonraki doz zamanında alınır.

Uygulama şekli:

TİVİCAY, aç veya tok karnına ağız yoluyla alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). İntegraz sınıf direnci olması durumunda TİVİCAY, maruziyeti artırmak için, tercihen yemeklerle birlikte alınmalıdır (özellikle Q148 mutasyonu olan hastalarda) (bkz. Bölüm 5.2).

Boğulma riskini azaltmak için, hastalar birden fazla tableti aynı anda yutmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve üzerindeki ve 18 yaşından küçük, en az 20 kg ağırlığındaki adolesanlar

HIV-1 ile enfekte olup integras sınıfına direnci olmayan hastalarda önerilen dolutegravir dozu, günde bir kere 50 mg'dir. Alternatif olarak, tercihen günde iki kez 25 mg alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). İntegraz inhibitörü direnci varlığında adolesanlarda dolutegravir için bir doz önerebilmek için yetersiz veri bulunmaktadır.

6 yaş ve üzerindeki ve 12 yaşından küçük, en az 14 kg ağırlığındaki çocuklar

HIV-1 ile enfekte, integras sınıfına dirençsiz hastalarda dolutegravirin önerilen dozuna çocuğun beden ağırlığına göre karar verilir (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 5.2).

Tablo 1 Pediyatrik doz önerileri

Beden ağırlığı (kg)	Doz
14 ila <20	Günde bir kez 40 mg
20 veya üzeri	Günde bir kez 50 mg

Alternatif olarak, tercihen doz biri sabah biri akşam alınmak üzere iki eşit doza bölünebilir (bkz. Tablo 2 ve Bölüm 5.2)

Tablo 2 Alternatif pediyatrik doz önerileri

Beden ağırlığı (kg)	Doz
14 ila <20	Günde iki kez 20 mg
20 veya üzeri	Günde iki kez 25 mg

İntegraz inhibitör direnci varlığında, çocuklarda dolutegravir için bir doz önerisinde bulunabilmek için yetersiz veri bulunmaktadır.

4 haftanın altında ve beden ağırlığı 3 kg'dan düşük olan çocuklarda dolutegravirin güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. İntegraz inhibitörü direnci varlığında çocuklarda ve adolesanlarda dolutegravir için bir doz önerebilmek için yetersiz veri bulunmaktadır. Şu an itibarıyla elde edilen veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de tarif edilmektedir, fakat pozoloji ile ilgili bir öneride bulunulamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalarda TİVİCAY'ın kullanımı ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır. Yaşlı hastaların daha genç yetişkin hastalara göre farklı bir doza gereksinim duyduğuna dair bir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli (CrCl <30 mL/dak, diyalizde değil) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Diyaliz gören gönüllülerle ilgili veri mevcut değildir; diğer yandan, bu popülasyonda farmakokinetik açısından farklılıklar beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece A veya B) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece C) olan hastalarda veri mevcut değildir. Bu nedenle, dolutegravir bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

TİVİCAY'ın, etkin maddesine veya içerisinde bulunan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

TİVİCAY, dalfampridin olarak da bilinen fampridin dahil olmak üzere, organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencereye sahip tıbbi ürünlerle birlikte eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel ilgili integras sınıf direnci

İntegraz sınıf direnci olması durumunda dolutegravir kullanma kararı; G140A/C/S, E138A/K/T, L74I'dan ikincil Q148+≥2 mutasyonu barındıran viral suşlarda dolutegravirin etkililiğinin belirgin olarak azaldığı göz önünde bulundurularak verilmelidir (bkz. Bölüm 5.1). Bu tür integras sınıf direncinde dolutegravirin ne derece etki göstereceği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Dolutegravir dahil olmak üzere integras inhibitörleri ile aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir ve bunlar deri döküntüsü, yapısal bulgular ve şiddetli karaciğer reaksiyonları dahil olmak üzere kimi zaman organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Eğer aşırı duyarlılık reaksiyonları işaretleri veya semptomları gelişirse TİVİCAY ve diğer şüpheli ilaçlar hemen bırakılmalıdır (bu reaksiyonlar, sınırlı olmamak üzere, şunları kapsamaktadır: Şiddetli deri döküntüsü veya karaciğer enzim yükselmelerinin eşlik ettiği deri döküntüsü, ateş, genel halsizlik, yorgunluk, kas veya eklem ağrıları, pullanma, oral lezyonlar, konjunktivit, yüzde

ödem, hepatit, eozinofili, anjiyödem). Karaciğer aminotransferazları ve bilirubin dahil olmak üzere klinik durum takip edilmelidir. Aşırı duyarlılık ortaya çıktıktan sonra TİVİCAY veya diğer şüpheli ajanlarla tedavinin durdurulmasında gecikme yaşamı tehdit eden alerjik bir reaksiyona neden olabilir.

İmmün Reaktivasyon Sendromu

Kombinasyon antiretroviral tedavisinin (KART) başlatılması sırasında şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir enflamatuvar reaksiyon gelişebilir ve bu ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine yol açabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART başlatıldıktan sonraki ilk haftalar veya aylar içinde gözlenmiştir. Önemli örnekler şunlardır: Sitomegalovirüs retinit, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır. İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği bildirilmiştir; diğer yandan bu olayların ortaya çıkma süresi değişkendir, tedavi başlatıldıktan aylar sonra görülebilir ve kimi zaman atipik bir klinik tablo ortaya çıkabilir.

TİVİCAY tedavisinin başlangıcında bazı hepatit B ve/veya C ile ko-enfekte hastalarda immün rekonstitüsyon sendromu ile tutarlı karaciğer biyokimyası yükselmeleri gözlenmiştir. Hepatit B ve/veya C ile ko-enfekte hastalarda karaciğer biyokimyasının izlenmesi önerilmektedir. Hepatit B ile ko-enfekte hastalarda dolutegravir bazlı tedavi başlatılırken etkili hepatit B tedavisinin (tedavi kılavuzlarına başvurarak) başlatılması veya sürdürülmesine özel bir önem verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara, TİVİCAY veya başka bir antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu tam olarak iyileştirmediği ve hastaların halen fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonlarını geliştirebilecekleri söylenmelidir. Dolayısıyla hastalar, bu HIV ilişkili hastalıkların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

İlaç etkileşimleri

İntegraz sınıf direnci olması durumunda dolutegravirin maruziyetini azaltacak faktörlerden kaçınılmalıdır. Bunlar dolutegravir maruziyetini azaltan tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı içermektedir (örneğin; magnezyum/alüminyum içeren antasit, demir ve kalsiyum takviyeleri, multivitaminler ve indükleyici ilaçlar, etravirin (güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmadan), tipranavir/ritonavir, rifampisin, sarı kantaron ve bazı anti-epileptik ilaçlar) (bkz. Bölüm 4.5).

Yemekle birlikte alındığında, TİVİCAY ve kalsiyum, demir veya magnezyum içeren takviyeler veya multivitaminler aynı anda alınabilir. TİVİCAY aç karnına alındığında, kalsiyum, demir veya magnezyum içeren takviyelerin veya multivitaminlerin TİVİCAY'den 2 saat sonra veya 6 saat önce alınması önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Dolutegravir, metformin konsantrasyonlarını artırmıştır. Metformin ile dolutegravirin eş zamanlı uygulamasına başlanırken veya durdurulurken glisemik kontrolün sürdürülmesi için metformin dozunda ayarlama göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Metformin böbrekler yoluyla atılır ve dolayısıyla dolutegravir ile eş zamanlı tedavi sırasında renal fonksiyonun izlenmesi önem arz eder. Orta dereceli böbrek bozukluğu (aşama 3a kreatinin klirensi [CrCl] 45– 59 mL/dk) olan hastalarda bu kombinasyon laktik asidoz riskini artırabilir

ve dikkatli bir yaklaşım önerilir. Metformin dozunun azaltılması ön planda göz önünde bulundurulmalıdır.

Osteonekroz

Etiyolojinin çok faktörlü olduğu düşünülse de (kortikosteroid kullanımı, bifosfonatlar, alkol tüketimi, şiddetli immünosüpresyon, yüksek vücut kitle indeksi), ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) uzun süreli maruziyeti olan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrıları, eklem katılığı veya hareket güçlüğü yaşamaları durumunda tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Kilo ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipidlerinin ve glukozunun düzeylerinde artış görülebilir. Bu tür değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzı ile ilişkili olabilir. Lipitler ve kilo için bazı vakalarda tedavi etkisine ilişkin kanıt bulunmaktadır. Kan lipidlerinin ve glukozunun takibi mevcut HIV tedavi kılavuzları referans alınarak yapılmalıdır. Lipit bozuklukları klinik açıdan uygun olduğu şekilde yönetilmelidir.

Lamivudin ve dolutegravir

Günde bir kez 50 mg dolutegravir ve günde bir kez 300 mg lamivudin ikili tedavi rejimi randomize, kör iki çalışmada (GEMINI 1 ve GEMINI 2) incelenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu rejim yalnızca integras inhibitör sınıfına veya lamivudine bilinen veya şüpheli direncin olmadığı HIV-1 enfeksiyonlarının tedavisinde uygundur.

Bu ilaç her 50 mg tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ajanların dolutegravirin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

İntegraz sınıf direnci varlığında dolutegravir maruziyetini azaltan tüm faktörlerden kaçınılmalıdır.

Dolutegravir büyük oranda UGT1A1 yoluyla gerçekleştirilen metabolizma aracılığıyla elimine edilir. Dolutegravir aynı zamanda UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ve BCRP’nin bir substratıdır; dolayısıyla, bu enzimleri indükleyen ilaçlar dolutegravir plazma konsantrasyonunu düşürebilir ve dolutegravirin terapötik etkisini azaltabilir (bkz. Tablo 3). TİVİCAY’in ve bu enzimleri inhibe eden diğer tıbbi ürünlerin eş zamanlı uygulanması dolutegravir plazma konsantrasyonunu artırabilir (bkz. Tablo 3).

Bazı antiasitler dolutegravir absorpsiyonunu düşürmektedir (bkz. Tablo 3).

Dolutegravirin diğer ajanların farmakokinetiği üzerindeki etkisi

In vivo koşullarda dolutegravir, bir CYP3A4 probu olan midazolam üzerinde bir etki göstermemiştir. *In vivo* ve/veya *in vitro* verilere dayalı olarak dolutegravirin CYP3A4, CYP2C9 ve P-gp gibi majör enzimlerin veya taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

In vitro koşullarda dolutegravir renal organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)’yi ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcısı (MATE) 1’i inhibe etmiştir. *In vivo* koşullarda, hastalarda kreatinin

klirensinde %10-14 azalma (sekretuar fraksiyon OCT2 ve MATE-1 taşınmasına bağlıdır) gözlenmiştir. Bu gözleme dayalı olarak *in vivo* koşullarda dolutegravir, atılımın OCT2 ve/veya MATE-1'e bağlı olduğu tıbbi ürünlerin (fampridin (dalfampridin olarak da bilinir), metformin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Tablo 3).

In vitro koşullarda dolutegravir renal alım taşıyıcıları, organik anyon taşıyıcıları (OAT1) ve OAT3'ü inhibe etmiştir. OAT substratı tenofovirin *in vivo* farmakokinetiği üzerinde etki görülmemesi temelinde, *in vivo* OAT1 inhibisyonu olası değildir. OAT3'ün inhibisyonu *in vivo* koşullarda araştırılmamıştır. Dolutegravir, atılımın OAT3'e bağımlı olduğu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Seçili antiretroviraller ve antiretroviral olmayan tıbbi ürünler ile bilinen ve teorik etkileşimler Tablo 3'te listelenmektedir.

İlaç etkileşimleri tablosu

Dolutegravir ve birlikte kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimler Tablo 3'te listelenmiştir.

Kısaltmalar: ↑=artma; ↓=azalma; ↔=anlamli değişiklik yok; EAA=konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan; C_{maks}= maksimum gözlenen konsantrasyon; C_τ= doz uygulama aralığının sonundaki konsantrasyon.

Tablo 3: İlaç Etkileşimleri

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim Geometrik ortalama değişimi (%)	Eş zamanlı kullanım önerileri
HIV-1 ANTİVİRAL AJANLAR		
<i>Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri</i>		
Etravirin, güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmadan	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %71 C _{maks} ↓ %52 C _τ ↓ %88 Etravirin ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	Güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmadan etravirin plazma dolutegravir konsantrasyonunu düşürmüştür. Dolutegravirin önerilen erişkin dozu, güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmadan etravirin ile bir arada uygulandığında günde iki kez 50 mg'dır. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına bağılgünde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Dolutegravir, INI dirençli hastalarda eş zamanlı atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir veya lopinavir/ritonavir uygulaması olmadan etravirin ile birlikte kullanılmamalıdır (tablonun ileriki kısımlarına bakınız).

Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %11 C _{maks} ↑ %7 C _τ ↑ %28 LPV ↔ RTV ↔	Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %25 C _{maks} ↓ %12 C _τ ↓ %36 DRV ↔ RTV ↔	Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %57 C _{maks} ↓ %39 C _τ ↓ %75 Efavirenz ↔ (tarihsel kontroller) (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	Efavirenz ile birlikte kullanıldığında TİVİCAY'ın önerilen erişkin dozu günde iki kere 50 mg'dir. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlıgünde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. İntegraz sınıf direnci varsa, efavirenz içermeyen alternatif kombinasyonlar kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı henüz çalışılmamıştır. İndüksiyon nedeniyle efavirenz ile gözlenen maruziyet düşüşü beklenir.)	Nevirapin ile birlikte kullanıldığında TİVİCAY'ın önerilen erişkin dozu günde iki kere 50 mg'dir. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlı günde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. İntegraz sınıf direnci varlığında, nevirapin içermeyen kombinasyonlar düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %12 C _{maks} ↑ %13 C _τ ↑ %22 Rilpivirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %1 C _{maks} ↓ %3 C _τ ↓ %8 Tenofovir ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Proteaz İnhibitörleri</i>		

Atazanavir	Dolutegravir ↑ EAA ↑ %91 C _{maks} ↑ %50 C _τ ↑ %180 Atazanavir ↔ (tarihsel kontroller) (UGT1A1 ve CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez. Veri eksikliği nedeniyle TİVİCAY, atazanavir ile kombinasyon halinde günde iki kez 50 mg'dan daha yüksek dozda verilmemelidir (bkz. Bölüm 5.2)
Atazanavir+ritonavir	Dolutegravir ↑ EAA ↑ %62 C _{maks} ↑ %34 C _τ ↑ %121 Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez. Veri eksikliği nedeniyle TİVİCAY, atazanavir ile kombinasyon halinde günde iki kez 50 mg'dan daha yüksek dozda verilmemelidir (bkz. Bölüm 5.2).
Tipranavir+ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %59 C _{maks} ↓ %47 C _τ ↓ %76 (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	Tipranavir/ritonavir ile birlikte kullanıldığında TİVİCAY'ın önerilen erişkin dozu günde iki kere 50 mg'dır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlı günde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. İntegraz sınıf direnci varlığında bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Fosamprenavir+ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %35 C _{maks} ↓ %24 C _τ ↓ %49 (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	İntegraz sınıf direnci bulunmadığında, doz ayarlaması gerektirmez. İntegraz sınıf direnci varsa, fosamprenavir/ritonavir içermeyen alternatif kombinasyonlar düşünülmelidir.
Darunavir+ritonavir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %22 C _{maks} ↓ %11 C ₂₄ ↓ %38 (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
Lopinavir+ritonavir	Dolutegravir ↔ EAA ↓ %4 C _{maks} ↔ %0 C ₂₄ ↓ %6	Doz ayarlaması gerektirmez.

DİĞER ANTİVİRAL AJANLAR		
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %33 C _{maks} ↑ %29 C _τ ↑ %45 Daklatasvir ↔	Daklatasvir, dolutegravir plazma konsantrasyonunu klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Dolutegravir, daklatasvir plazma konsantrasyonunu değiştirmemiştir. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.
DİĞER AJANLAR		
<i>Potasyum kanalı blokerleri</i>		
Fampridin (Dalfampridine olarak da bilinir.)	Fampridin ↑	OCT2 taşıyıcısının inhibisyonu ile artmış fampridin plazma konsantrasyonu nedeniyle, dolutegravirin birlikte uygulanmasının nöbetlere yol açma potansiyeli vardır; birlikte uygulama çalışılmamıştır. Fampridin dolutegravir ile birlikte uygulanması kontrendikedir.
<i>Antikonvülsanlar</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %49 C _{maks} ↓ %33 C _τ ↓ %73	Karbamazepin ile bir arada uygulandığında dolutegravir için önerilen erişkin dozu günde iki kez 50 mg'dır. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlı günde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. INI dirençli hastalarda mümkünse karbamazepine alternatifler kullanılmalıdır.
Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı henüz çalışılmamıştır. UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu nedeniyle düşüş beklenir. Maruziyette, karbamazepin ile gözlenene benzer bir azalma beklenir.)	Bu metabolik indükleyiciler ile bir arada uygulandığında dolutegravir için önerilen erişkin dozu günde iki kez 50 mg'dır. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlı günde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. INI dirençli hastalarda mümkünse (bu metabolik indükleyicileri içermeyen) alternatif kombinasyonlar kullanılmalıdır.
<i>Azol antifungal ajanlar</i>		
Ketokonazol Flukonazol İtrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı henüz çalışılmamıştır.)	Doz ayarlaması gerektirmez. Diğer CYP3A4 inhibitörleri ile elde edilen mevcut verilere dayanarak, belirgin bir artış beklenmez.
<i>Bitkisel ürünler</i>		

Sarı kantaron (St. John's wort)	Dolutegravir ↓ (Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı henüz çalışılmamıştır. UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu nedeniyle düşüş beklenir. Maruziyette, karbamazepin ile gözlenene benzer bir azalma beklenir.)	Sarı kantaron ile bir arada uygulandığında dolutegravir için önerilen erişkin dozu günde iki kez 50 mg'dır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlı günde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. INI dirençli hastalarda mümkün olduğunca Sarı kantaron içermeyen alternatif kombinasyonlar kullanılmalıdır.
<i>Antasitler ve takviyeler</i>		
Magnezyum/alüminyum içeren antasitler	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %74 C _{maks} ↓ %72 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Magnezyum/alüminyum içeren antiasitler, dolutegravir uygulamasının belirli bir zaman aralığı dışında(minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce) alınmalıdır.
Kalsiyum takviyeleri (aç karnına alım)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %39 C _{maks} ↓ %37 C ₂₄ ↓ %39 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Yemekle birlikte alındığında, TİVİCAY ve kalsiyum, demir veya magnezyum içeren takviyeler veya multivitaminler aynı anda alınabilir. -TİVİCAY aç karnına alındığında, bu tür takviyeler TİVİCAY alımından en az 2 saat sonra veya 6 saat önce alınmalıdır.
Demir takviyeleri (aç karnına alım)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C _{maks} ↓ %57 C ₂₄ ↓ %56 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Aç karnına dolutegravir ve bu takviyelerin alımı sırasında dolutegravir maruziyetinde belirtilen azalmalar gözlemlenmiştir. Tok karnına, kalsiyum veya demir takviyeleri ile birlikte alımdan sonra maruziyetteki değişiklikler, yiyecek etkisiyle değişmiş olup, aç karnına dolutegravir uygulanmasıyla elde edilen maruziyete benzer bir sonuç ortaya çıkmıştır.
Multivitaminler (kalsiyum, demir ve magnezyum içeren) (aç karnına alım)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %33 C _{maks} ↓ %35 C ₂₄ ↓ %32 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	
<i>Kortikosteroidler</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %11 C _{maks} ↑ %6 C ₂₄ ↑ %17	Doz ayarlaması gerektirmez.

<i>Antidiyabetikler</i>		
Metformin	Metformin ↑ Günde bir kez dolutegravir 50 mg ile bir arada uygulandığında: Metformin EAA ↑ %79 C_{maks} ↑ %66 Günde iki kez dolutegravir 50 mg ile bir arada uygulandığında: Metformin EAA ↑ %145 C_{maks} ↑ %111	Metformin ile dolutegravirin eş zamanlı uygulamasına başlanırken veya durdurulurken glisemik kontrolün sürdürülmesi için metformin dozunda ayarlama göz önünde bulundurulmalıdır. Orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda dolutegravir ile eş zamanlı uygulamada, artmış metformin konsantrasyonuna bağlı olarak orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalardaki daha yüksek laktik asidoz riski sebebiyle, metformin dozunda ayarlama göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Antimikobakteriyeller</i>		
Rifampisin	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C_{maks} ↓ %43 C_τ ↓ %72 (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	İntegraz sınıf direnci bulunmadığında rifampisin ile birlikte kullanıldığında TİVİCAY'ın önerilen erişkin dozu günde iki kere 50 mg'dir. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına bağlı günde bir doz, günde iki kez olarak uygulanmalıdır. İntegraz sınıf direnci varsa, bu kombinasyon kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ EAA ↓ %5 C_{maks} ↑ %16 C_τ ↓ %30 (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Oral kontraseptifler</i>		
Etinil estradiyol (EE) ve norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ EAA ↑ %3 C_{maks} ↓ %1 NGMN ↔ EAA ↓ %2 C_{maks} ↓ %11	Dolutegravirin luteinizan hormon (LH), folikül stimülan hormon (FSH) ve progesteron üzerinde farmakodinamik bir etkisi mevcut değildir. TİVİCAY ile birlikte kullanıldığında, oral kontraseptif dozunun ayarlanması gerekmez.
<i>Analjezikler</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ EAA ↓ %2 C_{maks} ↔ %0 C_τ ↓ %1	Her iki ilacın da dozunun ayarlanması gerekmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TİVİCAY, klinik olarak gerekli olduğu durumlarda hamilelik sırasında kullanılabilir. Hamilelik planlanıyorsa, TİVİCAY'e başlamanın veya devam etmenin faydaları ve riskleri tartışılmalıdır.

Gebelik dönemi

TİVİCAY, klinik olarak gerekli olduğunda hamilelik sırasında kullanılabilir.

Hamile kadınlarla ilgili büyük miktarda veri (1000'den fazla maruz kalma durumu) herhangi bir malformasyon veya fetüs/yeni doğan toksisitesi göstermemektedir.

Botswana (Tsepamo) ve Eswatini'de yapılan iki büyük doğum sonucu izleme çalışması (14.000'den fazla hamilelik sonucu) ve diğer kaynaklar, dolutegravir maruziyeti sonrasında nöral tüp defektleri için artmış bir risk olmadığını göstermektedir.

Genel popülasyonda nöral tüp defektlerinin insidansı, 1.000 canlı doğumda 0,5-1 vaka (0,05-0,1%) arasında değişmektedir.

Tsepamo çalışmasından elde edilen veriler, dolutegravir içermeyen antiretroviral rejimler kullanan annelerin bebekleri (0,11%) veya HIV olmayan kadınların bebekleri (0,07%) ile karşılaştırıldığında dolutegravir kullanan annelerin bebeklerinde nöral tüp defektlerinin prevalansında (0,11%) anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (9.400'den fazla maruziyet).

Eswatini çalışmasından elde edilen veriler, gebelik sırasında dolutegravir kullanan annelerin bebeklerinde (4.800'den fazla maruziyet), HIV olmayan kadınların bebekleriyle aynı prevalans oranında (0,08%) nöral tüp defektleri olduğunu göstermektedir.

Antiretroviral Gebelik Kayıt Sisteminden analiz edilen veriler, gebelik birinci trimester sırasında dolutegravire maruz kalan 1000'den fazla kadında, HIV enfeksiyonu olan kadınlar veya genel oranla karşılaştırıldığında majör doğum kusurlarının riskinde bir artış göstermemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, nöral tüp defektleri de dahil olmak üzere, bir advers gelişim sonucu belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Dolutegravir, insanlarda plasentayı geçer. HIV ile yaşayan gebe kadınlarda, dolutegravirin

medyan fetal göbek kordonu konsantrasyonu, maternal periferik plazma konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 1,3 kat daha fazla olmuştur.

Dolutegravirin yenidoğanlar üzerindeki etkisine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi

Dolutegravir, anne sütüne küçük miktarlarda geçmektedir. (Maternal plazmaya medyan dolutegravir anne sütü oranı 0,033 olarak gösterilmiştir). Dolutegravirin neonatlardaki/infantlardaki etkileri üzerine yeterli bilgi bulunmamaktadır.

HIV ile yaşayan kadınların, HIV bulaşmasını önlemek amacıyla, bebeklerini emzirmemesi önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

TİVİCAY'ın insan erkek veya dişi fertilitesi üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, dolutegravirin erkek veya dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi olmadığına işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

Dolutegravir tedavisi sırasında hastalara baş dönmesinin raporlandığı konusunda bilgi verilmelidir. Hastaların araç veya makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken, hastaların klinik durumu ve TİVİCAY'ın advers reaksiyon profili de göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bir hastada görülen en şiddetli advers reaksiyon, döküntülü aşırı duyarlılık reaksiyonu ve şiddetli karaciğer etkileridir (bkz. Bölüm 4.4). En sık görülen tedavi sırasında ortaya çıkan advers reaksiyonlar bulantı (%13), diyare (%18) ve baş ağrısı (%13) olmuştur.

En azından dolutegravirle ilişkili olma olasılığı bulunduğu düşünülen advers reaksiyonlar vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4), İmmün Rekonstitüsyon Sendromu (Bölüm 4.4'e ve aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı" başlığına bakınız.)

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Uykusuzluk, anormal rüyalar, depresyon, anksiyete

Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi*, intihara teşebbüs*, panik atak

*Özellikle depresyon ya da psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalarda.

Seyrek: Ölümle sonuçlanan intihar*

*Özellikle depresyon veya psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalarda.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Mide bulantısı, ishal

Yaygın: Kusma, flatulans, üst abdominal ağrı, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Akut hepatik yetmezlik, bilirubinde artış (transaminaz düzeylerinde artış ile birlikte)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde artış, kilo artışı

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı:

Laboratuvar biyokimyasındaki değişiklikler

Serum kreatinin artışları dolutegravir ile tedavinin ilk haftası içinde ortaya çıkmış ve 48 hafta boyunca sabit kalmıştır. 48 haftalık tedaviden sonra başlangıca göre ortalama 9,96 mikromol/L değişim gözlenmiştir. Kreatin artışları, çeşitli arkaplan rejimlerinde benzer bulunmuştur. Glomerüler filtrasyon hızında bir değişimi yansıtmadıkları için bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Hepatit B veya C ile eş zamanlı enfeksiyon

Eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olan hastaların, başlangıçtaki karaciğer kimyası testleri normalin üst sınırını (ULN) 5 kattan fazla aşmadıkları sürece Faz III çalışmalarına katılmalarına izin verilmiştir. Tüm tedavi gruplarında eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonlu alt grupta AST ve ALT anormalliklerinin oranları daha yüksek olsa da, genelde eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olan hastaların güvenlik profili eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olmayan hastalarda gözlemlenene benzer olmuştur. Eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olan bazı kişilerden özellikle de anti-hepatit B tedavisini bırakanlarda olmak üzere, dolutegravir tedavisinin başında immün rekonstitüsyon sendromu ile uyumlu karaciğer kimyası artışları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün reaktivasyon sendromu

Kombinasyon antiretroviral tedavinin (KART) başladığı sırada şiddetli bağışıklık yetmezliği bulunan HIV ile enfekte hastalarda asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamasyon reaksiyonu ortaya çıkabilir. Otoimmün bozukluklar (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) da bildirilmiştir; bununla birlikte, bildirilen başlangıç zamanı daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başlanmasından aylar sonra oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipidlerinin ve glukozunun düzeylerinde artış olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Önerilen günde bir kez film kaplı tablet veya dağılılabılır tablet dozunu alan 172 bebek, çocuk ve ergen (4 hafta ve üzeri ve 18 yaşından küçük ve en az 3 kg ağırlığında) üzerinde yapılan ve hala devam eden P1093 (ING112578) ve ODYSSEY (201296) çalışmalarından elde edilen verilere dayalı olarak, yetişkin popülasyonda gözlenenlerin ötesinde ilave advers reaksiyon tipleri bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TİVİCAY'ın doz aşımı ile ilgili mevcut deneyim sınırlıdır.

Tekli yüksek dozlarla ilgili sınırlı deneyim (sağlıklı gönüllülerde 250 mg'a kadar), istenmeyen etkiler olarak listelenmiş olanlar dışında spesifik semptomlar veya işaretler ortaya koymamıştır.

İlave tedavi klinik olarak endike olduğu durumlarda ve mevcut olduğu durumda ulusal zehirlenme merkezinin önerilerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. TİVİCAY doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Eğer doz aşımı meydana gelirse, hasta gerekli olduğu durumlarda uygun takiple birlikte destekleyici şekilde tedavi edilmelidir. TİVİCAY plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, diyalizle anlamlı oranda uzaklaştırılması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antienfektifler, sistemik kullanılan antiviraller, direkt etkili antiviraller, integras inhibitörleri
ATC kodu: J05AJ03

Etki mekanizması

Dolutegravir, integras aktif bölgesine bağlanarak ve HIV replikasyon döngüsü açısından çok önemli olan retroviral deoksiribonükleik asit (DNA) integrasyonu zincir transferi adımını bloke ederek HIV integrasını inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Hücre kültüründe antiviral aktivite

Dolutegravir için IC₅₀ değeri, periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) kullanılan çeşitli

laboratuvar suşlarında 0,5 nM iken MT-4 hücreleri kullanıldığında 0,7-2 nM arasında görülmüştür. Alt tipler arasında herhangi bir majör farklılık olmadan klinik izolatlar için benzer IC₅₀'ler görülmüştür; A, B, C, D, E, F ve G türlerinden ve O grubundan oluşan 24 HIV-1 izolatlık bir panelde ortalama IC₅₀ değeri 0,2 nM (aralık 0,02-2,14) olarak görülmüştür. 3 HIV-2 izolatında ortalama IC₅₀ değeri 0,18 nM (aralık 0,09-0,61) olmuştur.

Diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde antiviral aktivite

Dolutegravir ve diğer test edilen antiretrovirallerle *in vitro* olarak antagonistik etkiler görülmemiştir (stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok ve raltegravir). Ek olarak, dolutegravir ve adefovir için antagonistik etkiler görülmemiş ve ribavirinin dolutegravir aktivitesi üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

İnsan serumunun etkisi

İnsan serumunun %100'ünde ortalama protein katı geçişi 75 kat olmuş, proteine göre ayarlanmış IC₉₀ 0,064 mikrogram/mL bulunmuştur.

Direnç

İn vitro direnç

In vitro direnç gelişimini incelemek için seri pasajlama kullanılmıştır. 112 gün boyunca pasajlama sırasında HIV-1 IIIB laboratuvar suşu kullanıldığında mutasyonların seçilimi yavaş olarak ortaya çıkmıştır, S153Y ve F pozisyonlarındaki yer değişimi ile birlikte duyarlılıkta maksimum katlanma değişimi 4 olarak bulunmuştur (aralık: 2-4). Bu mutasyonlar, klinik çalışmalarda dolutegravir ile tedavi edilen hastalarda seçilmemiştir. NL432 suşu kullanılarak E92Q (FC 3) ve G193E (yine FC 3) mutasyonları seçilmiştir. Daha önceden raltegravire karşı direnç görülmüş ve dolutegravir ile tedavi edilmiş hastalarda E92Q mutasyonu seçilmiştir (dolutegravir için ikincil mutasyon olarak listelenmiştir).

Alt-tip B'nin klinik izolatlarının kullanıldığı ileri seçim deneylerinde beş izolatın tümünde R263K mutasyonu görülmüştür (başladıktan 20 hafta sonra ve devamında). Alt-tip C (n=2) ve A/G (n=2) izolatlarından bir izolatta R263K integras ikamesi ve iki izolatta G118R seçilmiştir. İNI bulunmayan ART deneyimli, klinik programda alt-tip B ve C ile birlikte olmak üzere iki hastada R263K bildirilmiş, ancak *in vitro* olarak dolutegravir duyarlılığı üzerinde etkisi olmamıştır. G118R, yönlendirilmiş mutant bölgesinde (FC 10) dolutegravirin duyarlılığını azaltmaktadır, ancak Faz III program sırasında dolutegravir alan hastalarda tespit edilmemiştir.

Raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ve T66I) için primer mutasyonlar, tekli mutasyonlar halinde *in vitro* olarak dolutegravirin duyarlılığını etkilememektedir. Yönlendirilmiş bölgesi mutant deneylerinde bu primer mutasyonlara, sekonder integras inhibitörü ilişkili mutasyonlar (raltegravir/elvitegravir için) eklendiğinde, dolutegravir duyarlılığı yine de değişmemiştir (vahşi tip virüse karşı FC <2); bunun bir istisnası, bazı sekonder mutasyonlarla kombinasyonlarla birlikte FC'nin 5-10 ya da daha fazla olduğu Q148-mutasyonları olmuştur. Q148-mutasyonlarının (H/R/K) etkisi ayrıca yönlendirilmiş mutant bölgesi deneylerdeki pasajda da doğrulanmıştır. N155H ya da E92Q içeren yönlendirilmiş bölgesi mutantlarla başlanan, NL432 suşu ile seri pasajda başka direnç seçimi görülmemiştir (FC 1 civarında değişmemiştir). Bunun aksine, Q148H (FC 1) mutasyonu içeren mutantlarla başlandığında çeşitli sekonder mutasyonlar görülmüş, sonuçta FC >10 değerlerine yükselmiştir.

Klinik olarak anlamlı bir fenotipik kesme değeri (vahşi tip virüse karşı FC) tespit edilmemiştir; genotipik direnç sonuç açısından daha iyi bir belirleyici olmuştur.

Dolutegravir duyarlılığı için raltegravir deneyimli hastalardan elde edilen 705 raltegravire dirençli izolat analiz edilmiştir. Dolutegravir, 705 klinik izolatın %94'üne karşı <10 FC sergilemiştir.

In vivo direnç

Faz IIB ve Faz III'de dolutegravir + 2 NRTI alan daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, integras sınıfına ya da NRTI sınıfına karşı direnç görülmemiştir (n=1118, 48-96 hafta takip). GEMINI çalışmalarında dolutegravir + lamivudin alan daha önce tedavi edilmemiş hastalarda (n=716), 144. haftada integras sınıfına ya da NRTI sınıfına karşı direnç gelişimi görülmemiştir.

Daha önceki tedavisi başarısız olmuş ancak integras sınıfı almamış hastalarda (SAILING çalışması), araştırmacı tarafından seçilen bir arkaplan rejimi (BR) ile kombinasyon halinde dolutegravir ile tedavi edilen 4/354 hastada integras inhibitörü ikamesi gözlenmiştir (48 hafta takip). Bu dört hastadan ikisinde, 1,93'lük maksimum FC ile birlikte özgün bir R263K integras ikamesi, birinde 0,92'lik maksimum FC ile birlikte polimorfik V151V/I integras ikamesi ve bir hastada daha önceden mevcut integras mutasyonları saptanmış ve integras deneyimi olduğu ya da bulaşma yoluyla integras dirençli bir virüs ile enfekte olduğu düşünülmüştür. *In vitro* olarak R263K mutasyonu da seçilmiştir (bkz. Bölüm 5.1 - *in vitro* direnç).

Integras sınıfı direncinin varlığında (VIKING-3 çalışması), 24 hafta boyunca protokol tarafından tanımlanmış virolojik başarısızlık (PDVF) ve eşleştirilmiş genotipler bulunan 32 hastada şu mutasyonlar seçilmiştir (tümü günde iki kez 50 mg dolutegravir + optimize arkaplan ajanlarıyla tedavi edilmiştir): 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) ve N155H (n=1) ve E157E/Q (n=1). Tedaviyle ortaya çıkan integras direnci tipik olarak Q148-mutasyonu öyküsü olan hastalarda (başlangıçta ya da geçmişte) ortaya çıkmıştır. Başka beş hasta daha 24 ve 48. haftalar arasında PDVF yaşamış ve bu 5 hastadan 2'sinde tedaviyle ortaya çıkan mutasyonlar olmuştur. Gözlemlenen tedaviyle ortaya çıkan mutasyonlar ya da mutasyon karışımları L74I (n=1), N155H (n=2) olmuştur.

VIKING-4 çalışması, tarama sırasında INI'lara karşı primer genotipik direnç bulunan 30 hastada dolutegraviri (artı optimize arkaplan tedavisi) incelemiştir. Gözlemlenen tedaviyle oraya çıkan mutasyonlar VIKING-3 çalışmasında gözlemlenenlerle uyumlu olmuştur.

Daha önce tedavisi başarısız olmuş ama integras sınıfına naif olan pediyatrik hastalarda, araştırmacı tarafından seçilen arka plan rejimi ile kombinasyon halinde verilen dolutegravir ile tedavi edilen 5/159 hastada G118R integras inhibitör substitüsyonu görülmüştür. Bu beş hastanın 4'ünde şu ek integras ilişkili substitüsyonlar olmuştur: L74M, E138E/K, E92E/Q ve T66I. G118R'nin ortaya çıktığı 5 hastanın 4'ünün fenotip verisi olmuştur. Bu 4 hasta için dolutegravir FC (yabani virüse kıyasla kat değişimi) 6 ile 25 kat arasında olmuştur.

Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler

Klinik dozu yaklaşık üç kat aşan dozlarda QTc aralığı üzerinde anlamlı etkiler görülmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Daha önce tedavi edilmemiş hastalar

Dolutegravirin; HIV-enfeksiyonlu, tedavi almamış kişilerdeki etkililiği iki randomize, uluslararası, çift-kör, aktif-kontrollü çalışma olan SPRING-2 (ING113086) ve SINGLE (ING114467)'den elde edilen 96 haftalık verilerinin analizine dayanmaktadır. Bu; açık-etiketli, randomize ve aktif-kontrollü çalışma FLAMINGO (ING114915)'in 96 haftalık verileri ve

SINGLE'ın 144 haftaya kadar olan açık-etiketli uzatmasından elde edilen ilave verilerle desteklenmektedir. Erişkinlerde dolutegravirin lamivudin ile birlikte kullanımının etkililiği 148 haftalık, randomize, çok merkezli, çift-kör, birbirine benzer iki eş etkililik çalışmaları GEMINI-1 (204861) ve GEMINI-2'nin (205543), 144. hafta verileriyle desteklenmektedir.

SPRING-2'de 822 erişkin randomize edilmiş ve ABC/3TC ya da TDF/FTC ile birlikte olmak üzere günde bir kez dolutegravir 50 mg ya da günde iki kez raltegravir (RAL) 400 mg'dan en az bir doz almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 36 yıldır; hastaların %14'ü kadın, %15'i beyaz olmayanlardan oluşur, %11'inde eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu saptanmış ve %2'si CDC Sınıf C bulunmuştur ve bu özellikler tedavi grupları arasında benzer olmuştur.

SINGLE'de 833 kişi randomize edilmiş ve sabit-doz abakavir-lamivudin (dolutegravir + ABC/3TC) ile en az bir doz günde bir kez dolutegravir 50 mg ya da sabit-doz efavirenz-tenofovir emtrisitabin (EFV/TDF/FTC) almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 35 yıldır; hastaların %16'sı kadın, %32'si beyaz olmayanlardan oluşur, %7'sinde eş zamanlı olarak hepatit C enfeksiyonu saptanmış ve %4'ü CDC Sınıf C bulunmuştur ve bu özellikler tedavi grupları arasında benzer olmuştur.

SPRING-2 ve SINGLE için birincil sonlanma noktası ve diğer 48 haftalık sonuçlar (anahtar başlangıç değişkeni sonuçları dahil) Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: 48. haftada SPRING-2 ve SINGLE çalışmalarında elde edilen yanıtlar (anlık algoritma, <50 kopya/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Günde bir kez Dolutegravir 50 mg + 2 NRTI N=411	Günde iki kez RAL 400 mg + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + günde bir kez ABC/3TC N=414	Günde bir kez EFV/TDF/FTC N=419
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%88	%85	%88	%81
Tedavi Farkı*	%2,5 (%95 GA: -%2,2, %7,1)		%7,4 (%95 GA: %2,5, %12,3)	
Virolojik yanıtızsızlık†	%5	%8	%5	%6
Başlangıç değişkenlerine göre HIV-1 RNA <50 kopya/mL				
Başlangıçta Viral Yük (cps/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)
Başlangıçta CD4+ (hücre/ mm³)				
<200	43 / 55 (%78)	34 / 50 (%68)	45 / 57 (%79)	48 / 62 (%77)
200 ila <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)
NRTI temeli				
ABC/3TC	145 / 169 (%86)	142 / 164 (%87)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (%89)	209 / 247 (%85)	N/A	N/A
Cinsiyet				
Erkek	308 / 348 (%89)	305 / 355 (%86)	307 / 347 (%88)	291 / 356 (%82)
Kadın	53 / 63 (%84)	46 / 56 (%82)	57 / 67 (%85)	47 / 63 (%75)
İrk				
Beyaz	306 / 346 (%88)	301 / 352 (%86)	255 / 284 (%90)	238 / 285 (%84)
Afrikanlı-Amerikalı/Afrika Kökenli /Diğer	55 / 65 (%85)	50 / 59 (%85)	109 / 130 (%84)	99 / 133 (%74)
Yaş (yıl)				
<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)

Başlangıca göre medyan CD4 değişimi	230	230	246‡	187‡
* Başlangıçtaki sınıflama faktörleri için düzeltilmiştir. † Hafta 48'den önce etkililik olmaması nedeniyle BR'den yeni bir sınıfa geçiş yapan ya da protokole göre izin verilmeyen BR değişikliği yapan kişileri (sadece SPRING-2 için), etkililik olmadığı için Hafta 48'den önce ayrılanları ve 48 hafta penceresinde ≥ 50 kopya bulunan kişileri içerir. ‡ Düzeltilmiş ortalama tedavi farkı istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ($p < 0,001$). N/A: Uygulanabilir değildir				

SPRING-2 çalışmasında 48. haftada dolutegravir, raltegravire eşdeğer bulunmuştur ve SINGLE çalışmasında dolutegravir + ABC/3TC, efavirenz/TDF/FTC'den üstün olmuştur ($p=0,003$) (yukarıda Tablo 4). SINGLE'da viral baskılamaya kadar olan medyan süre dolutegravir ile tedavi edilen hastalarda daha kısa olmuştur (84 güne karşı 28 gün, ($p<0,0001$, önceden tanımlanmış ve çokluluk açısından düzeltilmiş analiz).

96. haftadaki sonuçlar 48. haftada görülenlere uyumlu olmuştur. SPRING-2'de dolutegravir, 264 hücre/mm³'e karşı 276 hücre/mm³ medyan CD4 sayısı değişimi ile yine raltegravire eşdeğer bulunmuştur (hastaların %76'sına karşı %81'inde viral baskılama). SINGLE'da dolutegravir + ABC/3TC, 281 hücre/mm³'e karşı 325 hücre/mm³ düzeltilmiş ortalama CD4 sayısı değişimi ile yine EFV/TDF/FTC'den üstün olmuştur (viral baskılama %72'ye karşı %80, tedavi farkı %8 (2,3, 13,8), $p=0,006$). SINGLE'ın açık-etiketli fazında 144. haftada virolojik baskılama korunmuş, dolutegravir + ABC/3TC kolu (%71) EFV/TDF/FTC kolundan (%63) üstün olmuştur; tedavi farkı %8,3 (2, 14,6) bulunmuştur.

Açık-etiketli, randomize ve aktif kontrollü bir çalışma olan FLAMINGO'da (ING114915) 484 HIV-1 enfeksiyonlu antiretroviral kullanmamış erişkin, her ikisi de ABC/3TC ya da TDF/FTC ile birlikte uygulanan bir doz günde bir kezlik dolutegravir 50 mg ($n=242$) ya da günde bir kezlik darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg ($n=242$) almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 34 yıldır; hastaların %15'i kadın, %28'i beyaz olmayanlardan oluşur, %10'unda eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu saptanmış ve %3'sü CDC Sınıf C bulunmuştur; bu özellikler tedavi grupları arasında benzer olmuştur. 48. haftada dolutegravir grubundaki (%90) virolojik baskılama (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) DRV/r grubundan (%83) üstün olmuştur. Oranlardaki düzeltilmiş fark ve % 95 GA %7,1 (0,9, 13,2) olmuştur, $p=0,025$. 96. haftada dolutegravir grubundaki (%80) virolojik baskılama, DRV/r grubundan (%68) üstün olmuştur (düzeltilmiş tedavi farkı [dolutegravir-(DRV+RTV)]: %12,4; %95 GA: [4,7, 20,2].

Birbirine benzer, 148 haftalık, randomize, çift kör GEMINI-1 (204861) ve GEMINI-2 (205543) çalışmalarında, daha önceden antiretroviral kullanmamış HIV-1 enfekte 1433 erişkin, günde bir kez dolutegravir 50 mg + lamivudin 300 mg ikili tedavi rejimi veya sabit doz TDF/FTC ile birlikte günde bir kez 50 mg dolutegravirden oluşan üçlü tedavi rejimine randomize edilmiştir. Çalışmaya katılımda plazma HIV-1 RNA 1000 kopya/mL ile ≤ 500.000 kopya/mL'ye göre eleme yapılmıştır. Başlangıçta bütünleşik analizde hastaların ortalama yaşı 33, %15'i kadın, %31'i beyaz ırk olmayan, %6'sı hepatit C ko-enfekte ve %9'u CDC Sınıf 3'tür. Hastaların yaklaşık üçte biri HIV B-olmayan altgrup ile enfekteydi; bu özellikler tedavi grupları arasında benzer olmuştur. Tablo 5'te gösterildiği gibi, 48. haftada virolojik süpresyon (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) dolutegravir + TDF/FTC ile dolutegravir + lamivudin arasında benzer etkililikte olmuştur. Bütünleşik analiz bulguları, primer sonlanım noktasına (anlık algoritmaya göre 48. haftada plazma HIV-1 RNA <50 kopya/mL oran farkı) ulaşılan çalışmaların bireysel bulgularıyla uyumlu olmuştur. Ayarlanmış fark, önceden belirlenmiş benzer etkililik aralığı %10 olmakla birlikte, GEMINI-1 için -%2,6 (%95 GA: -6,7; 1,5), GEMINI-2 için -%0,7 (%95 GA: -4,3; 2,9) olmuştur.

Tablo 5: GEMINI 1 + 2’de cevap (<50 kopya/mL, anlık), 48. haftada bütünleşik veri

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Tüm hastalar	655/716 (91)	669/717 (93)
	ayarlanmış fark -%1,7 (GA 95-4,4, 1,1) ^a	
BL HIV-1 RNA’ya göre		
≤100.000 kopya/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 kopya/mL	129/140 (92)	138/153 (90)
CD4+’ya göre		
≤200 kopya/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 kopya/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1 altgrubuna göre		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
B-olmayan	231/249 (93)	217/229 (95)
48. haftaya kadar geri tepme	6 (<1)	4 (<1)
Başlangıçtan 48. haftaya kadar CD4 sayımında ortalama değişiklik, kopya/mm ³	224	217
^a BL tabakalandırma faktörlerine göre ayarlanmıştır: Plazma HIV-1 RNA (≤100.000 kopya/mL’ye karşılık >100.000 kopya/mL) ve CD4+ hücre sayımı (≤200 kopya/mm ³ ’ye karşılık >200 kopya/mm ³)		
^b Doğrulanmış HIV-1 RNA seviyelerinin önceden <200 kopya/mL olmasına rağmen ≥200 kopya/mL olması		

GEMINI çalışmalarındaki 96. ve 144. haftalarda, HIV-1 RNA <50 kopya/mL (anlık) olan bireylerin oranının ayarlanmış tedavi farkı için %95 güven aralığının alt sınırı -%10’luk eşit etkinlik marjiniinden daha yüksek olmuştur. Ayrı çalışmalar ve bütünleşik analiz için Tablo 6’ya bakınız.

Tablo 6: GEMINI 1+2 çalışmalarında virolojik sonuçlar (anlık algoritma), 96. ve 144. haftalarda bütünlük veri

	GEMINI-1 ve GEMINI-2 bütünlük veri*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. hafta		144. hafta	
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%86	%90	%82	%84
Tedavi farkı† (%95 güven aralıkları)	-%3,4 (-6,7, 0,0)		-%1,8 (-5,8; 2,1)	
Virolojik yanıtsızlık	%3	%2	%3	%3
Nedenler				
Veri penceresi, ≥50 kopya/mL	<%1	<%1	<%1	<%1
Sonlandırma, etkililik olmaması	%1	<%1	%1	<%1
Sonlandırma, diğer nedenler, ≥50 kopya/mL	<%1	<%1	<%1	%2
ART'de değişiklik	<%1	<%1	<%1	<%1
96./144. hafta penceresinde virolojik veri olmaması	11%	9%	15%	14%
Nedenler				
Advers olay veya ölüm nedeniyle sonlandırma	%3	%3	%4	%4
Diğer nedenlerle sonlandırma	%8	%5	%11	%9
Takip kaybı	%3	%1	%3	%3
Geri çekilmiş onam	%3	%2	%4	%3
Protokol sapmaları	%1	%1	%2	%1
Hekim kararı	%1	<%1	%2	%1
Missing data in window, on study	%0	<%1	<%1	<%1
DTG=Dolutegravir * Bütünlük analiz sonuçları ayrı çalışmaların sonuçları ile uyumludur. † Şu başlangıç sınıflandırma faktörleri için ayarlanan CMH sınıflandırma analizine göre: Plazma HIV-1 RNA (>100.000 kopya/mL'ye karşı ≤100.000 kopya/mL) ve CD4+ hücre sayısı (>200 cells/mm ³ 'e karşı ≤200 hücre/mm ³). Bütünlük analiz çalışmaya göre de sınıflandırılmıştır. %10 eşdeğerlik marjini kullanılarak değerlendirilmiştir. N = Her bir tedavi grubundaki bireylerin sayısı.				

144. hafta itibarı ile CD4+ T hücresi sayılarındaki ortalama artış dolutegravir + lamivudin kolunda 302 hücre/mm³ ve dolutegravir + tenofovir/emtricitabin kolunda 300 hücre/mm³ olmuştur.

Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda tedaviyle ortaya çıkan direnç

SPRING-2 ve FLAMINGO'da 96 hafta boyunca ve SINGLE'da 144 hafta boyunca, dolutegravir içeren kollarda integras ya da NRTI sınıfına karşı tedaviyle ortaya çıkan primer direnç olguları ortaya çıkmamıştır. Karşılaştırma kolları için FLAMINGO'da darunavir/r ile tedavi edilen hastalarda da tedaviyle ortaya çıkan direnç görülmemiştir. SPRING-2'de RAL kolundan dört hasta majör NRTI mutasyonları ve biri raltegravir direnciyle başarısız olmuştur; SINGLE'da EFV/TDF/FTC-kolundan altı hasta NNRTI direnciyle ilişkili mutasyonlar ve biri majör NRTI mutasyonu gelişmesi nedeniyle başarısız olmuştur. GEMINI-1 ve GEMINI-2 çalışmalarında 144 hafta boyunca, dolutegravir+3TC veya dolutegravir+TDF/FTC kollarında integras veya NRTI sınıflarına direnç ortaya çıkmamıştır.

Daha önce tedavi başarısızlığı yaşanan, ancak integras sınıfına maruz kalmayan hastalar

Uluslararası çok merkezli, çift-kör SAILING çalışmasında (ING111762), 719 HIV-1 enfeksiyonlu, antiretroviral tedavi (ART) deneyimli erişkin randomize edilmiş ve araştırmacı

tarafından seçilen 2 ajana kadar arkaplan tedavisiyle (en az bir tam aktif ajanı içeren) birlikte günde bir kez dolutegravir 50 mg ya da günde iki kez raltegravir 400 mg almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 43 yıldır; hastaların %32'si kadın, %50'si beyaz olmayanlardan oluşur, %16'sında eş zamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu saptanmış ve %46'sı CDC Sınıf C bulunmuştur. Tüm hastalarda en az iki sınıf ART direnci saptanmıştır ve hastaların %49'unda başlangıçta en az 3-sınıf ART direnci vardır.

SAILING için 48. hafta sonuçları (anahtar başlangıç değişkenlerine göre sonuçlar dahil) Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: 48. haftada SAILING çalışmasında elde edilen yanıtlar (anlık algoritma, <50 kopya/mL)

	Günde bir kez Dolutegravir 50 mg + BR N=354§	Günde iki kez RAL 400 mg + BR N=361§
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%71	%64
Düzeltilmiş tedavi farkı‡	%7,4 (%95 GA: %0,7, %14,2)	
Virolojik yanıtsızlık	%20	%28
Başlangıç değişkenlerine göre HIV-1 RNA <50 kopya/mL		
Başlangıçta Viral Yük (kopya/mL)		
≤50.000 kopya/mL	186 / 249 (%75)	180 / 254 (%71)
>50.000 kopya/mL	65 / 105 (%62)	50 / 107 (%47)
Başlangıçta CD4+ (hücre/ mm³)		
<50	33 / 62 (%53)	30 / 59 (%51)
50 ila <200	77 / 111 (%69)	76 / 125 (%61)
200 ila <350	64 / 82 (%78)	53 / 79 (%67)
≥350	77 / 99 (%78)	71 / 98 (%72)
Arkaplan Rejimi		
Genotipik Duyarlılık Skoru* <2	155 / 216 (%72)	129 / 192 (%67)
Genotipik Duyarlılık Skoru* =2	96 / 138 (%70)	101 / 169 (%60)
Arkaplan rejimde DRV kullanımı		
DRV kullanımı yok	143 / 214 (%67)	126 / 209 (%60)
Primer PI mutasyonları ile birlikte DRV kullanımı	58 / 68 (%85)	50 / 75 (%67)
Primer PI mutasyonları olmadan DRV kullanımı	50 / 72 (%69)	54 / 77 (%70)
Cinsiyet		
Erkek	172 / 247 (%70)	156 / 238 (%66)
Kadın	79 / 107 (%74)	74 / 123 (%60)
İrk		
Beyaz	133 / 178 (%75)	125 / 175 (%71)
Afrikanlı-Amerikalı/Afrika Kökenli /Diğer	118 / 175 (%67)	105 / 185 (%57)
Yaş (yıl)		
<50	196 / 269 (%73)	172 / 277 (%62)
≥50	55 / 85 (%65)	58 / 84 (%69)
HIV alt-tipi		
Genetik tip B	173 / 241 (%72)	159 / 246 (%65)
Genetik tip C	34 / 55 (%62)	29 / 48 (%60)
Diğer†	43 / 57 (%75)	42 / 67 (%63)
CD4+ T hücrelerinde ortalama artış (hücre/mm ³)	162	153
‡ Başlangıçtaki sınıflama faktörleri için düzeltilmiştir.		
§ 4 kişi bir çalışma merkezinde veri bütünlüğü nedeniyle etkinlik analizinden çıkarılmıştır.		
*Genotipik Duyarlılık Skoru (GSS), bir kişinin viral izolatının genotipik direnç testlerine göre başlangıçta duyarlılık gösterdiği BR'deki toplam ART sayısı şeklinde tanımlanmıştır.		
†Diğer sınıflar şunları içermiştir: Kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tüm diğerleri <10.		

SAILING çalışmasında, 48. haftada TİVİCAY grubunda (%71) virolojik süpresyon (HIV-1 RNA <50 kopya/mL), raltegravir grubuna (%64) kıyasla, istatistiksel olarak üstün (p=0,03) olmuştur.

Raltegravire kıyasla (17/361, %5), istatistiksel olarak daha az sayıda tedaviye bağlı integras direnci olan hastada TİVİCAY tedavisi başarısız olmuştur (4/354, %1) (p=0,003) (bkz. Bölüm 5.1 - *İn vivo* direnç).

İntegraz inhibitörü (ve integras sınıf direnci) dahil daha önceki tedavilere yanıt vermeyen hastalar

Çok merkezli, açık etiketli, tek kollu VIKING-3 çalışmasında (ING112574), HIV-1 ile enfekte olup, daha önce ART verilmiş ve raltegravir ve/veya elvitegravire karşı virolojik yanıtı ve mevcut veya geçmiş kanıtı olan erişkinlere, 7 gün boyunca başarısız olan mevcut arka plan rejimi ile birlikte günde iki kere 50 mg TİVİCAY verilmiştir, ancak arka plan ART 8. gün itibarıyla optimize edilmiştir. Çalışmaya 183 hasta alınmıştır. Bunların 133'ünde başlangıç taramasında INI direnci, 50'sinde ise dirence ilişkin geçmiş kanıt (taramada değil) saptanmıştır. Raltegravir/elvitegravir 98/183 hastanın mevcut yanıt vermeyen tedavi rejiminin bir parçası olmuştur (diğerlerinde daha önce başarısız olan tedavilerin bir parçası). Başlangıçta medyan hasta yaşı 48'dir; hastaların %23'ü kadın, %29'u beyaz olmayan ırktan ve %20'sinde hepatit B ve/veya C enfeksiyonu mevcuttur. Başlangıç CD4+, 140 hücre/mm³'tür. Daha önceki ART'nin medyan süresi 14 yıldır. Hastaların %56'sı CDC Sınıf C'dir. Hastalarda başlangıçta birden fazla ART sınıf direnci mevcuttur: %79'unda ≥ 2 NRTI, %75'inde ≥ 1 NNRTI ve %71'inde ≥ 2 PI majör mutasyon, %62'sinde R5 dışı virüs vardır.

8. günde başlangıça kıyasla HIV RNA'da ortalama değişiklik -1,4 log₁₀ kopya/mL'dir (95% GA -1,3 – -1,5 log₁₀, p<0,001). Tablo 8'de gösterildiği üzere, yanıt başlangıç INI mutasyon yolağı ile ilişkilidir.

Tablo 8: Mevcut başarısız tedavinin bir parçası olarak RAL/EVG verilen hastalarda 7 günlük fonksiyonel monoterapi sonrasında elde edilen virolojik yanıt (8. gün) – VIKING 3 çalışması

Başlangıç parametreleri	Günde iki kere 50 mg dolutegravir n=88*		
	n	Ortalama (SD) Plazma HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL	Medyan
Devam eden RAL/EVG ile birlikte başlangıçta türetilmiş IN mutasyonu grubu			
Q148H/K/R dışında primer mutasyon ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekonder mutasyon ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 sekonder mutasyon ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*Güncel başarısız tedavinin bir parçası olarak RAL/EVG altındaki 98'den 88'inde başlangıçta saptanabilir primer INI mutasyonları ve değerlendirme için bir 8. gün Plazma HIV-1 RNA sonucu mevcuttur.			
^a Primer IN dirençli mutasyonları N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q içerir.			
^b G140A/C/S, E138A/K/T, L74I'den sekonder mutasyonlar.			

Başlangıçta primer mutasyonu olmayan hastalarda (n=60) (mevcut başarısız tedavinin bir parçası olmayan RAL/EVG), 8. günde viral yükte 1,63 log₁₀'luk bir azalma görülmüştür.

Fonksiyonel monoterapi fazından sonra hastaların mümkün olduğunda arkaplan tedavilerini yeniden optimize etme fırsatları olmuştur. 24 haftalık tedavi sırasında %69 (126/183) olan genel yanıt oranı, HIV-1 RNA <50 kopya/mL olan hastalarda 116/183 (%63) olarak genellikle 48.

haftaya kadar devam etmiştir (ITT-E, anlık algoritma). Etkililik dışı nedenlerle tedaviyi bırakan ve majör protokol sapmaları bulunan hastalar (yanlış dolutegravir dozu, yasak eş zamanlı ilaç alınması) dışlandığında, yani “Virolojik Sonuç (VO) popülasyonu”, karşılık gelen yanıt oranları %75 (120/161, 24. hafta) ve %69 (111/160, 48. hafta) olmuştur.

Başlangıçta Q148-mutasyonu mevcut olduğunda ve özellikle ≥ 2 sekonder mutasyon olduğunda yanıt daha düşük olmuştur (Tablo 9). Optimize edilmiş arkaplan rejimin (OBR) genel duyarlılık skoru (OSS) 24. hafta yanıtı ve 48. hafta yanıtı ile ilişkili olmamıştır.

Tablo 9: Başlangıç direnci ile elde edilmiş yanıt, VIKING-3. VO popülasyonu (HIV-1 RNA <50 kopya/mL, anlık algoritma)

	24. hafta (N=161)					48. hafta (N=160)
Türetilmiş IN Mutasyonu Grubu	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Toplam
Primer IN mutasyonu yok ¹	2/2 (%100)	15/20 (%75)	19/21 (%90)	9/12 (%75)	45/55 (%82)	38/55 (%69)
Q148H/K/R dışında primer mutasyon ²	2/2 (%100)	20/20 (%100)	21/27 (%78)	8/10 (%80)	51/59 (%86)	50/58 (%86)
Q148 + 1 sekonder mutasyon ³	2/2 (%100)	8/12 (%67)	10/17 (%59)	-	20/31 (%65)	19/31 (%61)
Q148 + ≥ 2 sekonder mutasyon ³	1/2 (%50)	2/11 (%18)	1/3 (%33)	-	4/16 (%25)	4/16 (%25)

¹ Sadece INI direnciyle ilgili geçmiş ya da fenotipik kanıt.
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: kombine genotipik ve fenotipik direnç (Monogram Biyobilim Net Değerlendirmesi)

Gözlemsel verilere dayanarak, VIKING-3 için başlangıca göre CD4+ T hücre sayımında medyan değişim, 24. haftada 61 hücre/mm³ ve 48. haftada 110 hücre/mm³ olmuştur.

Çift kör, plasebo kontrollü VIKING-4 çalışmasında (ING116529), önceden ART tedavisi görmüş olan ve tarama zamanında INI'lara primer genotipik direnci olan 30 HIV enfekte gönüllü 7 gün süreyle ya günde iki kez dolutegravir 50 mg ya da halihazırda başarısız olan rejimle birlikte plasebo almak ve ardından tüm gönüllülerin dolutegravir kullanacakları açık etiketli faza geçmek üzere randomize edilmiştir. Çalışma başlangıcında medyan hasta yaşının 49 olduğu, hastaların %20'sinin kadın, %58'inin beyaz dışı ırka mensup olduğu, %23'ünde hepatit B ve/veya C ko-enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Medyan başlangıç CD4+ değeri 160 hücre/mm³, önceki ART tedavisinin medyan süresi 13 yıl bulunmuş ve %63'ünün CDC Sınıf C olduğu görülmüştür. Gönüllüler başlangıçta çoklu sınıf ART direnci göstermiştir: %80'inde ≥ 2 NRTI, %73'ünde ≥ 1 NNRTI ve %67'sinde ≥ 2 PI majör mutasyonlar; %83'ünde non-R5 virüsü. 30 hastadan 16'sının (%53) başlangıçta Q148 virüsü taşımakta olduğu saptanmıştır. Gün 8'deki birincil sonlanma noktası, Plazma HIV-1 RNA değerinde başlangıca göre değişiklik için -1,2 log₁₀ kopya/mL (%95 GA -1,5 - -0,8log₁₀ kopya /mL, p<0,001) düzeyindeki düzeltilmiş ortalama tedavi farkı ile günde iki kez 50 mg dolutegravirin plasebodan üstün olduğunu göstermiştir. Plasebo kontrollü bu çalışmada gün 8'deki yanıtlar, integras direnci kategorileri de dahil olmak üzere VIKING-3 çalışmasında (plasebo kontrollü değil) görülenler ile tamamen paralel bulunmuştur. Hafta 48'de 30 gönüllünün 12'sinde (%40) HIV-1 RNA <50 kopya/mL ölçülmüştür (ITT-E, anlık algoritma).

VIKING-3 ve VIKING-4'ün birleştirilmiş analizinde (n=186, VO popülasyonu), hafta 48'de HIV RNA <50 kopya/mL olan gönüllülerin oranı 123/186 (%66) olmuştur. HIV RNA <50

kopya/mL olan gönüllülerin oranı No Q148 mutasyonları için 96/126 (%76), Q148+1 için 22/41 (%54) ve Q148+≥2 sekonder mutasyonları için 5/19 (%26) bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Devam eden, Faz I/II, 48 haftalık, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmada (P1093/ING112578); günde bir kez doz uygulamasını takip eden dolutegravir film kaplı tabletin ve dağılılabılır tabletin farmakokinetik parametreleri, güvenliliği, tolerabilitesi ve etkililiği çoğunun daha önce tedavi deneyimi olduğu HIV-1 ile enfekte bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda (≥4 hafta ila <18 yaş) değerlendirilmiştir.

Etkililik sonuçları, ya film kaplı tablet ya da dağılılabılır tabletin önerilen günde bir kez dozunu almış hastaları içermektedir (Tablo 10).

Tablo 10: Pediyatrik hastalarda 24. ve 48. haftada antiviral ve immünolojik aktivite

	24. hafta N=75		48. hafta N=66	
	n/N	% (%95 GA)	n/N	% (%95 GA)
HIV RNA <50 kopya/mL ^{a, b} olan hastaların oranı	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
HIV RNA <400 kopya/mL ^b olan hastaların oranı	62/75	82,7 (72,2, 90,4)	53/66	80,3 (68,7, 89,1)
	Medyan (n)	(Q1, Q3)	Medyan (n)	(Q1, Q3)
CD4+ hücre sayısında (hücre/mm ³) başlangıca göre değişiklik	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
CD4+ yüzdesinde başlangıca göre değişiklik	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3=Sırasıyla birinci ve üçüncü çeyrek				
^a Bu analizde, LLOD kullanılan HIV-1 RNA testinden <200 kopya/mL sonuçları >50 kopya/mL'ye sansürlenmiştir.				
^b Bu analizlerde anlık algoritma kullanılmıştır.				

Virolojik başarısızlık yaşayan hastalarda, 5/36'sında G118R integras inhibitör substitüsyonu oluşmuştur. Bu beş hastanın 4'ünde şu ek integras ilişkili substitüsyonlar olmuştur: L74M, E138E/K, E92E/Q ve T66I. G118R'nin ortaya çıktığı 5 hastanın 4'ünün fenotip verisi olmuştur. Bu 4 hasta için dolutegravir FC (yabani virüse kıyasla kat değişimi) 6 ile 25 kat arasında olmuştur.

Avrupa İlaç Ajansı, 4 hafta ila <6 yaş arası HIV enfeksiyonu olan pediyatrik hastalarda TİVİCAY ile yapılan çalışmaların sonuçlarının yayınlanması zorunluluğunu ertelemiştir. (pediyatrik kullanıma yönelik bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Lamivudin ile birlikte dolutegravirin ikili tedavi rejimi şeklinde pediyatrik hastalarda kullanımına dair veri bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dolutegravir farmakokinetiği sağlıklı ve HIV ile enfekte gönüllüler arasında benzerdir. Dolutegravirin PK (farmakokinetik) değişkenliği düşük ila orta düzeyde olmuştur. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan Faz 1 çalışmalarda, EAA ve C_{maks} için gönüllüler arası CVb% ~%20 ile 40 arasında değişmiştir ve C_τ %30 ile 65 arasında olmuştur. Dolutegravirin gönüllüler arası

PK değişkenliği sağlıklı gönüllülere göre HIV ile enfekte gönüllülerde daha yüksek olmuştur. Gönüllü içi değişkenlik (CVw%) gönüllüler arası değişkenlikten daha düşüktür.

Film kaplı tabletler ve dağılabilir tabletler aynı biyoyararlanıma sahip değildir. Dağılabilir tabletlerin bağıl biyoyararlanımı film kaplı tabletlere kıyasla yaklaşık 1,6 kat daha yüksektir. Bu nedenle, film kaplı tablet şeklinde uygulanan bir 50 mg dolutegravir dozu, altı 5 mg dağılabilir tablet şeklinde uygulanan bir 30 mg dolutegravir dozuna benzer maruziyete sahip olacaktır. Benzer şekilde, dört 10 mg film kaplı tablet şeklinde uygulanan bir 40 mg dolutegravir dozu, beş 5 mg dağılabilir tablet şeklinde uygulanan bir 25 mg dolutegravir dozuna benzer maruziyet sağlayacaktır.

Emilim:

Dolutegravir oral uygulamayı takiben hızlı bir şekilde emilir; medyan T_{maks} 'a tablet formülasyon için doz sonrası 2 ila 3 saat içinde ulaşılır.

Besinler dolutegravirin emilim kapsamını artırmış ve hızını yavaşlatmıştır. Dolutegravirin biyoyararlanımı öğün içeriğine bağlıdır: Düşük, orta ve yüksek yağlı öğünler $EAA_{(0-\infty)}$ değerini film kaplı tablet için sırasıyla %33, %41 ve %66 artırmış, C_{maks} değerini sırasıyla %46, %52 ve %67 yükseltmiş ve T_{maks} 'ı açlık durumundaki 2 saate göre sırasıyla 3, 4 ve 5 saate çıkarmıştır. Bu artışlar klinik açıdan bazı integras sınıf direnci varsa anlamlı olabilir. Bu nedenle, TİVİCAY'in integras sınıf direnci olan HIV ile enfekte hastalarda yemeklerle birlikte alınması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Dolutegravirin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Dağılım:

İn vitro verilere dayalı olarak dolutegravir insan plazma proteinlerine kuvvetli bir şekilde (>%99) bağlanmaktadır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre HIV ile enfekte hastalarda belirgin dağılım hacminin 17 ila 20 L olduğu belirlenmiştir. Dolutegravirin plazma proteinlerine bağlanması konsantrasyondan bağımsızdır. Toplam kan ve plazma ilaçla bağlantılı radyoaktivite konsantrasyonu ortalama 0,441 ila 0,535 aralığındadır; bu durum radyoaktivitenin kandaki hücresel bileşenlerle minimal bağlantısına işaret etmektedir. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda görüldüğü üzere düşük serum albümin seviyelerinde (<35 g/L) dolutegravirin plazmadaki serbest fraksiyonu artmaktadır.

Dolutegravir beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmektedir. Stabil dolutegravir artı abakavir/lamivudin rejimi uygulanan, daha önce tedavi uygulanmamış 13 gönüllüde BOS'taki dolutegravir konsantrasyonunun ortalama 18 ng/mL olduğu belirlenmiştir (bağlanmamış plazma konsantrasyonuna benzer ve IC_{50} 'nin üzerinde).

Dolutegravir erkek ve dişi genital sistemine geçmektedir. Servikovajinal sıvı, servikal doku ve vajinal dokudaki EAA kararlı durumdaki ilgili plazma konsantrasyonunun %6-10'u arasındadır. Semendeki EAA kararlı durumdaki ilgili plazma konsantrasyonunun %7'si ve rektal dokudaki EAA kararlı durumdaki ilgili plazma konsantrasyonunun %17'si olmuştur.

Biyotransformasyon:

Dolutegravir primer olarak, minör bir CYP3A bileşeni ile birlikte UGT1A1 yoluyla metabolize edilir (bir insan kütle denge çalışmasında uygulanan toplam dozun %9,7'si). Dolutegravir plazmadaki baskın bileşiktir; değişmemiş ilacın renal eliminasyonu düşüktür (dozun %<1'i).

Toplam oral dozun %53'ü feçesle değişmeden atılır. Bunun tamamının veya bir kısmının emilmemiş etkin madde veya glukuronidat konjugatının biliyer atılımı meydana gelip gelmediği bilinmemektedir (glukuronidat konjugatı bağırsak lümeninde ana bileşiğe bozunabilmektedir). Toplam oral dozun %32'si idrarla atılmaktadır; bu miktar, dolutegravirin eter glukuronidi (toplam dozun %18,9'u), N-dealkilasyon metaboliti (toplam dozun %3,6) ve benzilik karbonda oksidasyonla oluşan bir metabolitle (toplam dozun %3'ü) temsil edilmektedir.

İlaç etkileşimleri:

In vitro olarak dolutegravir, sitokrom P₄₅₀ enzimlerinden (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, üridin difosfat glukuronosil transferaz (UGT)1A1 veya UGT2B7 enzimleri veya Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 veya MRP4 taşıyıcıları üzerinde direkt inhibisyonu yoktur veya zayıftır (IC₅₀>50 µM). *In vitro* olarak dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklememiştir. Bu verilere dayanarak, dolutegravirin majör enzimlerin veya taşıyıcıların substratı olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiklerine etkisi olması beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

In vitro olarak dolutegravir insan OATP 1B1, OATP 1B3 veya OCT 1'in substratı değildir.

Eliminasyon:

Dolutegravirin yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir. Popülasyon farmakokinetik analizinde görünen oral klirens (CL/F), HIV ile enfekte hastalarda yaklaşık 1 L/saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dolutegravir farmakokinetiğinin doğrusallığı doz ve formülasyona bağlıdır. Film kaplı tablet formülasyonun oral uygulamasını takiben genel olarak dolutegravir doğrusal olmayan bir farmakokinetik sergilemiştir; 2'den 100 mg'a kadar plazma maruziyetinde dozla orantılı artışlardan daha düşük değerler gözlenmiştir; diğer yandan, film kaplı tablet formülasyonu için dolutegravirde 25 mg'dan 50 mg'a kadar olan dozlarda maruziyet dozla orantılı görünmektedir. Günde 2 kez 50 mg film kaplı tablet verilmesi halinde 24 saatteki maruziyet, günde 1 kez 50 mg film kaplı tablet ile karşılaştırıldığında, yaklaşık iki kat olmuştur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):

Bir randomize, doz aralığı belirleme çalışmasında; dolutegravir monoterapisi ile tedavi edilmiş HIV-1 ile enfekte gönüllüler (ING11521), hızlı ve dozla bağlantılı antiviral aktivite sergilemiştir; 50 mg dozu için 11. günde HIV-1 RNA'daki ortalama azalma 2,5 log₁₀ olmuştur. Bu antiviral yanıt 50 mg film kaplı tablet grubunda son dozdan sonraki 3 ila 4 gün boyunca sürdürülmüştür.

İntegraz dirençli hastalardaki klinik çalışmaların birleştirilmiş verilerinin kullanıldığı PK/PD modellemesi, integras direnci bulunan ve ileri düzeyde çoklu sınıf direnci nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlı olan hastalarda dozun günde iki kez 50 mg film kaplı tableten günde iki kez 100 mg film kaplı tablete çıkarılmasının dolutegravirin etkililiğini artırabileceğine işaret etmektedir. Hafta 24'te yanıt veren (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) hastaların oranının G140A/C/S, E138A/K/T, L74I'den Q148 + ≥2 sekonder mutasyonları olan gönüllülerde %4-18 civarı artacağı öngörülmüştür. Her ne kadar bu simülasyon sonuçları klinik çalışmalarda doğrulanmamış olsa da, ileri düzeyde çoklu sınıf direnci nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlı olan hastalarda G140A/C/S, E138A/K/T, L74I'den Q148 + ≥2 sekonder mutasyonlar varlığında bu yüksek doz göz önünde bulundurulabilir. Günde iki kez 100 mg film kaplı tablet dozunun güvenliliği ya da etkililiğine dair klinik veri bulunmamaktadır. Atazanavir ile eş zamanlı tedavi

dolutegravir maruziyetini belirgin şekilde artırır ve elde edilecek dolutegravir maruziyeti ile güvenlik saptanmamış olduğundan bu yüksek dozla kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Özel hasta grupları:

Pediyatrik popülasyon

HIV-1 ile enfekte ≥ 4 hafta ila < 18 yaş bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda film kaplı tablet ve dağılıbilir tablet şeklinde günde bir kez verilen dolutegravirin farmakokinetiği devam eden iki çalışmada (P1093/ING112578 ve ODYSSEY/201296) değerlendirilmiştir. Günde bir kez ağırlık bandı dozlarında kararlı durum temsili plazma maruziyeti Tablo 11’de özetlenmektedir:

Tablo 11: HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastalarda ağırlık bandına göre günde bir kez dozlarda temsili dolutegravir farmakokinetik parametrelerinin özeti

Ağırlık bandı (kg)	Dolutegravir doz formu ^a	Günde bir kez doz (mg)	Farmakokinetik parametre Geometrik ortalama (%90 GA)		
			Cmaks (mikrogram/mL)	EAA _{0-24saat} (microgram *saat/mL)	C _{24saat} (nanogram/mL)
3 ila <6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
6 ila <10 ^b	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
6 ila <10 ^c	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
10 ila <14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3340)
14 ila <20	DT FKT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
		40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4260)
20 ila <25	DT FKT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3960)
		50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
25 ila <30	FKT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 ila <35	FKT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥ 35	FKT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
Hedef: Geometrik ortalama				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT= Dağılıbilir tablet FKT=Film kaplı tablet ^a Dolutegravir dağılıbilir tabletin biyoyararlanımı dolutegravir film kaplı tabletin yaklaşık 1,6 katıdır. ^b <6 aydan küçük yaş ^c ≥ 6 aydan büyük yaş					

Alternatif günde iki kez ağırlık bandı dozlarında kararlı durum temsili plazma maruziyeti Tablo 12’de özetlenmektedir. Günde bir kez doz uygulamasının aksine, alternatif günde iki kez doz uygulaması için temsili veriler klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Tablo 12: HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastalarda ağırlık bandına göre alternatif günde iki kez dozlarda temsili dolutegravir farmakokinetik parametrelerinin özeti

Ağırlık bandı (kg)	Dolutegravir doz formu ^a	Günde iki kez doz (mg)	Farmakokinetik parametre Geometrik ortalama (%90 GA)		
			Cmaks (mikrogram/mL)	EAA _{0-24saat} (microgram *saat/mL)	C _{24saat} (nanogram/mL)
6 ila <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 ila <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 ila <14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 ila <20	DT FKT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
		20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 ila <25	DT FKT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
		25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 ila <30	DT FKT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
		25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 ila <35	FKT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥35	FKT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)
Hedef: Geometrik ortalama				46 (37-134)	4,28 (2,10, 9,01)
DT= Dağılabilir tablet FKT=Film kaplı tablet ^a Dolutegravir dağılabilir tabletin biyoyararlanımı dolutegravir film kaplı tabletin yaklaşık 1,6 katıdır. ^b <6 aydan küçük yaş ^c ≥6 aydan büyük yaş					

Geriyatrik popülasyon

HIV-1 ile enfekte yetişkinlerden elde edilen veriler kullanılarak dolutegravir üzerinde popülasyon farmakokinetiği analizi gerçekleştirildiğinde yaşın dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

>65 yaşındaki gönüllülerde dolutegravir ile ilgili farmakokinetik veriler sınırlıdır.

Böbrek yetmezliği

Değişmemiş aktif maddenin renal klirensi dolutegravir için bir minör eliminasyon yolağıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (CL_{cr} <30 mL/dak) olan hastalarda tek bir 50 mg dolutegravir film kaplı tablet dozunun farmakokinetiği ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmiştir ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Dolutegravir maruziyeti, şiddetli böbrek bozukluğu olan kişilerde yaklaşık %40 azalmıştır. Bu azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. TİVİCAY, diyaliz altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Dolutegravir primer olarak karaciğer yoluyla metabolize ve elimine edilir. Orta düzeyde karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf B) olan 8 hastaya ve buna karşılık gelen 8 sağlıklı erişkin kontrol gönüllüsüne tek bir 50 mg dolutegravir film kaplı tablet dozu uygulanmıştır. Plazmadaki toplam dolutegravir konsantrasyonu benzer olurken, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda bağlanmamış dolutegravir maruziyetinde 1.5 ila 2 katlık bir artış gözlenmiştir. Hafif ila orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli görülmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğunun TİVİCAY farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

İlaç metabolize eden enzimlerdeki polimorfizmler

İlaç metabolize eden enzimlerdeki yaygın polimorfizmlerin dolutegravirin farmakokinetiğini klinik açıdan anlamlı bir düzeyde değiştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda toplanmış farmakogenomik örnekler kullanılarak yapılan bir meta-analizde, zayıf dolutegravir metabolizmasına yol açan UGT1A1 (n=7) genotiplerine sahip gönüllülerde, UGT1A1 (n=41) yoluyla normal metabolizma ile ilişkili genotipleri olan gönüllülerle karşılaştırıldığında %32 daha düşük dolutegravir klirensi ve %46 daha yüksek EAA gözlenmiştir. CYP3A4, CYP3A5 ve NR1I2'deki polimorfizmler dolutegravir farmakokinetiğindeki farklılıklarla ilişkilendirilmemiştir.

Cinsiyet

Yetişkinler üzerinde yapılan Faz IIb ve Faz III çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş farmakokinetik veriler kullanılarak yapılan popülasyon PK analizlerinde cinsiyetin dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

İrk

Yetişkinler üzerinde yapılan Faz IIb ve Faz III çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş farmakokinetik veriler kullanılarak yapılan popülasyon PK analizlerinde ırkın dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Japon gönüllülere tekli doz oral uygulamayı takiben dolutegravir farmakokinetiği Batılı (ABD) gönüllülerde gözlenen parametrelere benzerdir.

Hepatit B veya C ile eş zamanlı enfeksiyon

Popülasyon farmakokinetiği analizi, hepatit C virüsü ile eş zamanlı enfeksiyonun dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki yapmadığına işaret etmiştir. Hepatit B eş zamanlı enfeksiyonu olan gönüllülerle ilgili veriler sınırlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Bakteriler ve memeli hücre kültürleri ile yapılan *in vitro* testler ve kemiricilerde yapılan *in vivo* mikroçekirdek testinde dolutegravirin mutajenik veya klastojenik olmadığı görülmüştür. Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarda dolutegravirin karsinojenik etkisinin olmadığı görülmüştür.

Dolutegravir, test edilen en yüksek doz olan 1000 mg/kg/gün'e (EAA'ye dayalı olarak 50 mg insan klinik maruziyetinin 24 katı) kadar olan dozlarda sıçanlarda erkek veya dişi fertilitasını etkilememiştir.

Gestasyonun 6. ila 17. günleri arasında günde bir kere 1000 mg/kg'a kadar dozlarda gebe sıçanlara oral dolutegravir uygulaması maternal toksisite, gelişimsel toksisite veya

teratojenisite meydana getirmemiştir (EAA'ye dayalı olarak günde iki kez 50 mg insan klinik maruziyetinin 27 katı).

Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında dolutegravirin plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

Gestasyonun 6. ila 18. günleri arasında günde bir kere 1000 mg/kg'a kadar dozlarda gebe tavşanlara oral dolutegravir uygulaması, gelişimsel toksisite veya teratojenisite meydana getirmemiştir (EAA'ye dayalı olarak günde iki kez 50 mg insan klinik maruziyetinin 0,40 katı). Tavşanlarda 1000 mg/kg'da (EAA'ye dayalı olarak günde iki kez 50 mg insan klinik maruziyetinin 0,4 katı) maternal toksisite gözlenmiştir (azalmış besin tüketimi, sınırlı/dışkı/idrar yok, vücut ağırlığı kazanımında baskılanma).

Sıçanlardaki bir juvenil toksisite çalışmasında dolutegravir uygulaması, 75 mg/kg/gün dozunda sütten kesilme öncesi dönemdeki iki hayvanda ölüm ile sonuçlanmıştır. Sütten kesilme öncesi tedavi döneminde bu grupta ortalama beden ağırlığı artışı azalmıştır ve bu azalma dişilerde sütten kesilme sonrası döneminde çalışma boyunca devam etmiştir. Bu dozda dolutegravire sistemik maruziyet (EAA temel alınarak), önerilen pediatrik dozda insanlardakinin ~17-20 katı daha yüksek olmuştur. Erişkinler ile karşılaştırıldığında genç hayvanlarda yeni hedef organ tanımlanmamıştır. Sıçan prenatal/postnatal gelişim çalışmasında, maternal toksik dozda (maksimum önerilen insan dozunda insandaki maruziyetin yaklaşık 27 katı) laktasyon sırasında büyüyen yavruların beden ağırlığında azalma gözlenmiştir.

Sıçanlarda (26 haftaya kadar) ve maymunlarda (38 haftaya kadar) yapılan tekrarlı oral doz toksisite çalışmalarında yüksek dolutegravir dozları ile uzatılmış günlük tedavinin etkisi değerlendirilmiştir. Sıçan ve maymunlarda dolutegravirin primer etkisi, EAA değerlerine göre 50 mg insan klinik maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 21 ve 0,82 katı sistemik maruziyet oluşturacak dozlarda gastrointestinal (Gİ) intolerans ve iritasyon olmuştur. Gastrointestinal intoleransın lokal etkin madde uygulaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. mg/kg veya mg/m² metrik sistem, bu toksisitenin uygun güvenlik belirleyicileridir. Maymunlarda Gİ intolerans, 50 mg'lık toplam günlük klinik doza eşdeğer insan mg/kg'nin 15 katı (50 kg'lık insanlarda) ve mg/m²'nin 5 katında gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

D-Mannitol (E241)

Mikrokristalin selüloz (E460)

Povidon K29/32 (E1201)

Sodyum nişasta glikolat

Sodyum stearil fumarat (E365)

Opadry® II Sarı 85F92461 (Polivinil alkol-kısmi hidrolize (E1203), titanyum dioksit (E171), makrogol/PEG (E1521), talk (E553b) ve sarı demir oksit (E172))

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren, kutuda, PP (polipropilen) vidalı kapaklı HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişe.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Bahar Sk. Özdilek River Plaza
Vyndham Grand No: 13 İç Kapı No: 61 Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2021
Ruhsat yenileme tarihi: 20.02.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ