

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİVİCAY 5 mg dağılılabılır tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Her bir dağılılabılır tablet 5 mg dolutegravire eşdeğer 5,26 mg dolutegravir sodyum içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat1,5 mg

Sodyum stearil fumarat1,35 mg

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılılabılır tablet.

Bir tarafında 'SV H7S' ve diğer tarafında '5' yazıları basılı, yaklaşık 6 mm çapında, beyaz, 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, adölesanlar ve en az 4 haftalık veya üzerindeki en az 3 kg ağırlığındaki çocukların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TİVİCAY, HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından reçetelenmelidir.

Pozoloji:

Yetişkinler

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

Dolutegravirin önerilen dozu günde bir kere oral olarak alınan 30 mg'dır (altı tane 5 mg dağılılabılır tablet).

Bu hasta popülasyonunda dolutegravir bazı ilaçlar (örn. 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

Dolutegravirin önerilen dozu günde iki kez 30 mg'dır (altı tane 5 mg dağılılabılır tablet).

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).

Film kaplı tabletler

TİVİCAY 4 haftalık ve üzerindeki hastalar ve en az 3 kg ağırlığındaki hastalar veya film kaplı tabletlerin uygun olmadığı hastalar için dağılabilir tablet olarak mevcuttur. TİVİCAY, 6 yaş ve üzerindeki ve en az 14 kg ağırlığındaki hastalar için film kaplı tablet olarak mevcuttur. Hastalar, dağılabilir tablet ve film kaplı tablet arasında geçiş yapabilir. Ancak dağılabilir tabletlerin ve film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı karşılaştırılabilir değildir, bu nedenle miligram başına miligram bazında birbiriyle değiştirilebilir değildir (bkz. bölüm 5.2). Örneğin tavsiye edilen yetişkin dozu dağılabilir tablet için 30 mg iken film kaplı tablet için 50 mg'dır. Dağılabilir ve film kaplı tablet arasında geçiş yapan hastalar, formülasyona özel dozlama tavsiyelerine uymalıdır.

Unutulan dozlar

Eğer hasta TİVİCAY dozunu almayı unutulursa, bir sonraki dozu almasına 4 saat bırakacak şekilde mümkün olan en kısa sürede TİVİCAY dozunu almalıdır. Ancak bir sonraki doza 4 saat ve daha az bir süre varsa, hasta unutulan dozu almamalıdır ve normal doz alma zamanına devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım

TİVİCAY aç veya tok karnına alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). İntegraz sınıf direnci olması durumunda, TİVİCAY, maruziyeti artırmak için yemeklerle birlikte alınmalıdır (özellikle Q148 mutasyonu olan hastalarda) (bkz. Bölüm 5.2). Dağılabilir tabletler içme suyu ile bütün olarak yutulabilir veya içme suyunda çözülebilir.

Çözüldüğünde, su miktarı reçete edilen tabletlerin sayısına bağlı olacaktır. Tablet(ler) yutulmadan önce tamamen çözülmelidir. Ancak tabletler çiğnenmemeli, kesilmemeli ve ezilmemelidir. İlaç, doz hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde verilmelidir. 30 dakikadan uzun süre geçmesi halinde hazırlanan çözelti atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır. Tableti çözmek için ayrıntılı talimatlar kullanma talimatında verilmektedir (bkz. Adım adım uygulama talimatları).

Eğer tabletler bütün olarak yutuluyorsa, boğulma riskinin azaltılması için hastalar tek seferde birden fazla tablet yutmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Dört haftalık altında ve vücut ağırlığı 3 kg'dan düşük olan çocuklarda dolutegravirin güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. İntegraz inhibitörü direnci olan çocuklarda, adölesanlarda ve infantlarda 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.

Geriatrik Popülasyon

Altmış beş yaş ve üzerindeki hastalarda dolutegravir 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, diyaliz uygulanmayan) böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Diyaliz uygulanan gönüllülerle ilgili veri mevcut değildir; diğer yandan bu popülasyonda farmakokinetik açısından farklılıklar

beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece A veya B) olan hastalarda dozaj 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 bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Fampridin dahil ancak bununla sınırlı olmamak üzere, organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencerele tıbbi ürünlerle birlikte eş zamanlı uygulanması (dalfampridin olarak da bilinir, bkz. Bölüm 4.5) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel ilgili integras sınıf direnci

İntegraz sınıf direnci olması durumunda dolutegravir kullanma kararı, Q148 + ikincil olarak G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mutasyonlarından ≥ 2 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 ile aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir ve bunlar deri döküntüsü, yapısal bulgular ve kimi zaman karaciğer hasarı dahil olmak üzere organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Eğer aşırı duyarlılık işaretleri veya semptomları gelişirse dolutegravir ve diğer şüpheli ilaçlar hemen bırakılmalıdır (bunlar aşağıdakilerle 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, konjonktivit, yüzde ödem, eozinofili, anjiyödem). Karaciğer aminotransferazları ve bilirubin dahil olmak üzere klinik durum takip edilmelidir. Aşırı duyarlılık ortaya çıktıktan sonra dolutegravir 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 birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Önemli örnekler, sitomegalovirüs retinitisi, jeneralize ve/veya fokal mycobacterium enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. 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 ortaya çıkma süresi değişkendir, tedavi başlatıldıktan aylar sonra görülebilir ve kimi zaman atipik bir klinik tablo ortaya çıkabilir.

Dolutegravir 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 hepatit B tedavisinin (tedavi kılavuzlarına başvuruyla) başlatılması veya sürdürülmesine özel bir önem verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara, dolutegravir 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 ilaçların birlikte kullanımını içermektedir (örn. magnezyum/alüminyum içeren antasitler, 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).

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

Dolutegravir, metformin konsantrasyonlarını artırmıştır. Metformin ile dolutegravirin eşzamanlı 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 eşzamanlı tedavi sırasında renal fonksiyonun izlenmesi önem arz eder. Orta dereceli böbrek bozukluğu (aşama 3a kreatinin klerensi [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, bifosfanat, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, 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 tavsiye almaları önerilmelidir.

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığı ile kan lipid ve glukoz seviyelerinde bir artış gerçekleşebilir. Bu tür değişiklikler, kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzıyla ilişkili olabilir. Lipitler ve ağırlık artışı için bazı durumlarda bir tedavi etkisine yönelik kanıtlar mevcuttur. Kan lipidlerinin ve glukozunun izlenmesi için belirlenen HIV tedavi kılavuzlarına atıf yapılmaktadır. Lipit hastalıkları, klinik olarak uygun olduğu şekilde yönetilmelidir.

Lamivudin ve dolutegravir

Günde bir kez 50 mg dolutegravir film kaplı tablet 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 5 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). Dolutegravir ve bu enzimleri inhibe eden diğer ilaçların eşzamanlı uygulanması dolutegravir plazma konsantrasyonunu artırabilir (bkz. Tablo 3).

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

Dolutegravirin Diğer Ajanların Farmakokinetiği Üzerindeki Etkisi

In vivo dolutegravir, bir CYP3A4 probu olan midazolam üzerinde bir etki göstermemiştir. *In vivo* ve *in vitro* verilere dayalı olarak dolutegravirin, CYP3A4, CYP2C9 ve P-gp gibi herhangi bir major enzimin veya taşıyıcının substratları olan ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (daha detaylı bilgi için bkz. Bölüm 5.2)

In vitro dolutegravir renal organik katyon taşıyıcı 2'yi (OCT2) ve çoklu ilaç ve toksik ekstrüzyon taşıyıcısı (MATE) 1'i inhibe etmiştir. *In vivo*, hastalarda kreatinin klerensinde %10-14 azalma (sekretuar fraksiyon OCT2 ve MATE-1 taşınmasına bağımlıdır) gözlenmiştir. *In vivo* dolutegravir, atılımın OCT2 ve/veya MATE-1'e dayalı olduğu ilaçların (ör. fampridin [dalfampridin olarak da bilinir], metformin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Tablo 3).

In vitro, 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* araştırılmamıştır. Dolutegravir atılımın OAT3'e bağımlı olduğu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Seçili antiretroviraller ve antiretroviral dışı tıbbi ürünler ile bilinen ve teorik etkileşimler Tablo 3'de listelenmektedir.

İlaç Etkileşimleri Tablosu

Dolutegravir ve birlikte kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimler Tablo 3'de listelenmiştir. Kısaltmalar: ↑=artma; ↓=azalma; ↔=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 Antiviral 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 olarak uygulanmalıdır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 kez olarak uygulanmalıdır. Dolutegravir, INI dirençli hastalarda eşzamanlı 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 önerilen dolutegravir dozu erişkinlerde günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 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 dolutegravirin önerilen erişkin dozu günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 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 30 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 30 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 dolutegravir önerilen erişkin dozu günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 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.
Diğer Antiviral İlaçlar		
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.
Diğer ilaçlar		
<i>Potasyum Kanal Blokerleri</i>		
Fampridin (Dalfampridin 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 doz günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 kez olarak uygulanmalıdır. INI dirençli hastalarda mümkünse karbamazepine alternatif ilaçlar 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 doz günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 kez olarak uygulanmalıdır. INI dirençli hastalarda mümkün olduğunca 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, maruziyette karbamazepin ile gözlenene benzer bir azalma beklenir)	Sarı kantaron ile bir arada uygulandığında dolutegravir için önerilen erişkin doz günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 kez olarak uygulanmalıdır. INI dirençli hastalarda mümkün olduğunca Sarı kantaron içermeyen alternatif kombinasyonlar kullanılmalıdır.

<i>Antasitler ve vitamin takviyeleri</i>		
Magnezyum/alüminyum içeren antasidler	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %74 C _{maks} ↓ %72 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Magnezyum/alüminyum içeren antasitler dolutegravir uygulamasından oldukça uzak bir zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonrasında ya da 6 saat öncesinde).
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.
Demir takviyeleri (aç karnına alım)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C _{maks} ↓ %57 C ₂₄ ↓ %56 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	-TİVİCAY aç karnına alındığında, bu tür takviyeler TİVİCAY alımından en az 2 saat sonra veya 6 saat önce alınmalıdır.
Multivitaminler (kalsiyum, demir ve magnezyum içeren) (aç karnına alım)	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %33 C _{maks} ↓ %35 C ₂₄ ↓ %32 (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.
<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 film kaplı tablet ile bir arada uygulandığında: Metformin EAA ↑ %79 Cmaks ↑ %66 Günde iki kez dolutegravir 50 mg film kaplı tablet ile bir arada uygulandığında: Metformin EAA ↑ %145 Cmaks ↑ %111	Metformin ile dolutegravirin eşzamanlı uygulamasına başlanırken veya durdurulurken glisemik kontrolün sürdürülmesi için metformin dozunda ayarlama göz önünde bulundurulmalıdır. Orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda dolutegravir ile eşzamanlı 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>Antimikobakteriyel ilaçlar</i>		
Rifampisin	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C _{maks} ↓ %43 C _τ ↓ %72 (UGT1A1 ve CYP3A enzim indüksiyonu)	İntegraz sınıf direnci bulunmadığında rifampisin ile birlikte kullanıldığında dolutegravir önerilen erişkin dozu günde iki kez olarak uygulanmalıdır. Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına dayalı günde bir doz, günde 2 kez olarak verilmelidir. 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 luteinleştirici hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve progesteron üzerinde farmakodinamik bir etkisi mevcut değildir. Dolutegravir 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

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde 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 Hamilelik Kayıt Sisteminden analiz edilen veriler, hamilelik birinci trimester sırasında dolutegravire maruz kalan 1000'den fazla kadında, HIV enfeksiyonu olan kadınlar veya genel oranla karşılaştırıldığında majör doğum defektlerinde bir risk artışına işaret etmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, nöral tüp defekti dahil gelişimle ilgili herhangi bir istenmeyen etki tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Dolutegravir insanlarda plasentayı geçer. HIV ile yaşayan hamile kadınlarda, dolutegravirin medyan fetal göbek kordonu konsantrasyonu, maternal periferik plazma konsantrasyonuna kıyasla yaklaşık 1,3 kat daha yüksektir.

Dolutegravirin yenidoğanlar üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi

Dolutegravir anne sütüne az miktarlarda (medyan dolutegravir anne sütü/anne plazması oranının 0,033 olduğu gösterilmiştir) geçmektedir. Dolutegravirin neonat/infantlar üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Dolutegravirin insan erkek veya dişi fertilitesi üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, dolutegravirin erkek veya dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi olmadığını 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 ve makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken, hastaların klinik durumu ve dolutegravirin advers reaksiyon profili de göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En şiddetli advers reaksiyon bir hastada görülen döküntülü aşırı duyarlılık reaksiyonu ve şiddetli karaciğer etkileridir (bkz. Bölüm 4.4). En sık görülen tedavi sırasında ortaya çıkan advers olay 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, 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 (bkz. Bölüm 4.4)**

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: İnsomnia, anormal rüyalar, depresyon, anksiyete

Yaygın olmayan: Panik atak, intihar düşüncesi*, intihara teşebbüs*

* özellikle depresyon veya psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalarda

Seyrek: İntihar*

* 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 (gaz), 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***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Kreatin fosfokinaz (CPK) artışı, kilo artışı

** Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı bölümünün altına bakınız.

*** Artmış transaminaz ile kombinasyon halinde

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. Kreatinin 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 eşzamanlı enfeksiyon

Eşzamanlı 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 eşzamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonlu alt-grupta AST ve ALT anormalliklerinin oranları daha yüksek olsa da genelde eşzamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olan hastaların güvenlik profili eşzamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olmayan hastalarda gözlemlenene benzer olmuştur. Eşzamanlı olarak hepatit B ve/veya C enfeksiyonu olan bazı kişilerden özellikle de anti-hepatit B tedavisini bırakanlarda olmak üzere, dolutegravir tedavisinin başında bağışıklık yapılandırma sendromu ile uyumlu karaciğer kimyası artışları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün reaktivasyon sendromu

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başladığı sırada ağır 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

Vücut ağırlığı ile kan lipitleri ve glukoz seviyeleri, antiretroviral tedavi sırasında artabilir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Devam eden P1093 (ING112578) ve ODYSSEY (201296) çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, günde bir kez dağılabilir tablet veya film kaplı tablet önerilen dozları alan 172 infant, çocuk ve adolesanda (4 haftalık ve üzeri ile 18 yaşına kadar ve en az 3 kg ağırlığında) yetişkin popülasyonda gözlemlenenlerin dışında ek advers reaksiyon türleri görülmemiştir.

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 film kaplı tablete 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. Dolutegravir doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Eğer doz aşımı meydana gelirse, hasta, gerekli olduğu durumlarda uygun takiple birlikte destekleyici şekilde tedavi edilmelidir. Dolutegravir plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, diyalizle anlamlı oranda uzaklaştırılması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller, doğrudan etkili antiviraller, integrasiz inhibitörleri
ATC kodu: J05AJ03

Etki mekanizması

Dolutegravir, integrasiz aktif bölgesine bağlanarak ve HIV çoğalma siklusu açısından çok önemli olan retroviral Deoksiribonükleik asit (DNA) integrasyonu zincir transferi adımını bloke ederek HIV integrasizini inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Hücre kültüründe antiviral aktivite

PMC kullanılarak çeşitli laboratuvar suşlarında yapılan dolutegravirin IC₅₀ tayini 0,5 nM iken MT-4 hücreler kullanıldığında 0,7-2 nM arasında tespit edilmiştir. Benzer IC₅₀ değerleri altıtipler arasında majör farklılık olmayan 24 HIV-1 klinik izolat panelinde klan A, B, C, D, E, F ve G ve grup O için ortalama IC₅₀ değeri 0,2 nM (aralık= 0,02-2,14) olarak saptanmıştır. 3 adet HIV-2 izolatın ortalama IC₅₀ değeri 0,18 nM (aralık= 0,09- 0,61 nM) olarak saptanmıştır.

Diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde antiviral aktivite

Dolutegravir ve incelenen diğer antiretrovirallerde *in vitro* antagonistik etki görülmemiştir: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir ve raltegravir. Ek olarak, dolutegravir ve adenofir için antagonistik etkiler gözlenmemiş ve ribavirinin dolutegravir aktivitesi üzerine gözlemlenen etkisi bulunmamıştır.

İnsan Serumunun Etkisi

%100 insan serumu varlığında, ana protein katlanma kayması 75 kattan ve ayarlanmış IC₉₀'ın (PA-IC₉₀) 0,064 mikrogram/mL protein ile sonuçlanmıştır.

Direnç

In vitro direnç

In vitro direnç değerlendirmesinde seri pasajlar kullanılmıştır. Laboratuvar suşu HIV-1 IIIB'nin 112 günlük pasajı sırasında S153Y ve F pozisyonlarında yerine koymalarla (substitüsyon) seçilmiş olan mutasyonlar yavaş olarak görülmüş ve bu durum da yatkinlıkta maksimum 4 katlık değişime yol açmıştır (aralık= 2-4). Bu mutasyonlar, klinik çalışmalarda dolutegravir tedavisi alan hastalarda seçilmemiştir. NL432 suşu kullanılarak E92Q (FC 3) ve G193E (yine

FC 3) mutasyonları seçilmiştir. E92Q mutasyonu daha önce raltegravire karşı direnç görülmüş ve dolutegravir ile tedavi edilmiş hastalarda seçilmiştir.

Alt-tip B'nin klinik izolatlarının kullanıldığı daha ileri seçim deneylerinde, tüm 5 izolatta R263K mutasyonu görülmüştür (20. hafta ve sonrasında). Alttip C (n= 2) ve A/G (n=2) izolatlarında integras subsitüsyon R263K 1 izolatta ve G118 iki izolatta seçilmiştir. R263K'nin klinik programda alttip B ve alttip C'ye sahip INI naif hastalarda iki ART deneyimlendiği bildirilmiştir, fakat bunlarda *in vitro* dolutegravir hassasiyetine etkileri bulunmamıştır. G118R bölgeye yönelik mutantlarda dolutegravire hassasiyeti azaltır (FC 10), fakat Faz III programda dolutegravir alan hastalarda tespit edilmemiştir.

Raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ve T66I) için primer mutasyonlar *in vitro* olarak dolutegravire hassasiyeti tekli mutasyonlar olarak etkilemez. Mutasyonlar, bölge yönelik mutantlarla yapılan deneylerdeki bu primer mutasyonlara eklendiğinde ve ikincil integras inhibitörü ile ilişkili mutasyonlar (raltegravir/elvitegravir için) olarak listelendiğinde, belirli sekonder kombinasyonların görüldüğü FC 5-10 ya da daha yüksek olduğu Q148 mutasyonları hariç, dolutegravirin hassasiyeti değişmemiştir (FC<2 vs. sokak tipi virüs). 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 fenotipik kesim (cut-off) değeri (FC'ye karşılık vahşi tip virüs) tespit edilmemiştir; genotipik direnç sonuç hakkında daha iyi bir öngördürücüdür.

Raltegravir uygulanmış hastalardan elde edilen yedi yüz beş raltegravire dirençli izolatın dolutegravire duyarlılığı analiz edilmiştir. Dolutegravir, 705 klinik izolatın %94'üne karşı <10 FC sergilemiştir.

In vivo direnç

Daha önce dolutegravir tedavisi almamış Faz IIb ve Faz III'deki + 2 NRTI hastalarında, integras sınıfına veya NRTI sınıfına direnç görülmemiştir (n=1118 hastada 48-96 haftalık veri). 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, fakat integras sınıfına naif (SAILING çalışması) hastalarda, dolutegravir ile tedavi edilen ve araştırmacının seçtiği temel rejim (BR) ile kombine olarak verilen 4/354 hastada (takip süresi 48 hafta), integras inhibitör değişimleri (subsitüsyonları) gözlenmiştir. Bu 4 hastanın 2'sinde benzersiz R263K integras değişimi (subsitüsyonu) maksimum FA ile 1,93 olarak görülmüşken, 1 hastada polimorfik V151V/I integras değişimi (subsitüsyonu) maksimum FC değeri 0,92 olarak ve diğer 1 hastada daha önce mevcut olan integras mutasyonlarının integras ile deneyimlendiği veya integras dirençli virüsün transmisyonu ile enfekte olduğu kabul edilmiştir. R263K mutasyonu *in vitro*'da da seçilmiştir (yukarıya bakınız).

İntegras 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 film kaplı tablet + 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 çalışmasında, taramada INI'ya primer genotipik direnç gösteren 30 kişide dolutegravir (artı optimize temel tedavi) incelenmiştir. Gözlemlenen tedaviyle ortaya çıkan mutasyonlar VIKING-3 çalışmasında gözlemlenenlerle uyumlu olmuştur.

Daha önceki tedavisi başarısız olmuş, fakat integras sınıfına naif pediatrik hastalarda, araştırmacının seçtiği arka plan rejimle birlikte verilen dolutegravir ile tedavi edilen 5/159 hastada integras inhibitör değişimi (substitüsyonu) G118R gözlenmiştir. Bu 5 hastanın 4'ünde integrasla ilişkili L74M, E138E/K, E92E/Q ve T66I değişimleri vardır. G118R izlenen 5 hastanın 4'ünde fenotipik veriler mevcut bulunmuştur. Bu 4 hasta için dolutegravir FC (vahşi tip virüse kıyasla kat değişiklik) 6 ila 25 kat aralığındadır.

Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler

Klinik dozların yaklaşık 3 katı dozlarda QTc aralığı üzerinde önemli 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 haftalık verilerle 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 film kaplı tablet ya da günde iki kez raltegravir (RAL) 400 mg'dan en az bir doz almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 36 yıldır, %14'ü kadın, %15'i beyaz olmayanlardan oluşur, %11'inde eşzamanlı 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) ya da sabit-doz efavirenz-tenofovir emtrisitabin (EFV/TDF/FTC) ile birlikte en az bir doz günde bir kez dolutegravir 50 mg film kaplı tablet almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 35 yıldır, %16'sı kadın, %32'si beyaz olmayanlardan oluşur, %7'sinde eşzamanlı 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 yanıtsızlık†	%5	%8	%5	%6
Başlangıç değişkenlerine göre HIV-1 RNA <50 kopya/mL				
Başlangıçta Viral Yük				
(kopya/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 omurga				
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 8'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, raltegravir'e eşit etkili olmuş 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 24 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 raltegravir'e eşit etkili bulunmuştur (hastaların %76'sına karşı %81'i). 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 (2,0, 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 film kaplı tablet (n=242) ya da günde bir kezlik darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg (n=242) almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 34 yıldır, %15'i kadın, %28'i beyaz olmayanlardan oluşur, %10'unda eşzamanlı 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 (205542) çalışmalarında, daha önceden antiretroviral kullanmamış HIV-1 enfekte 1433 erişkin, günde bir kez dolutegravir 50 mg film kaplı tablet + lamivudin 300 mg ikili tedavi rejimi veya sabit doz TDF/FTC ile birlikte günde bir kez 50 mg dolutegravir film kaplı tableten 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 bütünsel 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'tü. 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. Bütünsel analiz bulguları, primer sonlanım noktasına (Snapshot algoritmasına göre 48. haftada plazma HIV-1 RNA <50kopya/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 durum), 48. haftada bütünsel 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 (GA95-4,4, 1,1) ^a	
Başlangıç HIV-1 RNA'ya göre		
≤100.000 kopya/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 kopya/mL	129/140 (92)	138/153 (92)
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 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Başlangıçtan 48. haftaya kadar CD4 sayımında ortalama değişimlik, kopya/mm ³	224	217
^a Başlangıç 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 <100 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 bütünleşik veri

	GEMINI-1 ve GEMINI-2 bütünleşik 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 yanıtızsızlık	%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 değişimlik	<%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
Penceredeki eksik veriler, çalışma üzerinde	%0	<%1	<%1	<%1
DTG=Dolutegravir * Bütünleşik analizin 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 hücre/mm ³ 'e karşı ≤200 hücre/mm ³). Bütünleşik analiz çalışmaya göre de sınıflandırılmıştır. %10 eşdeğerlik marjini kullanılarak değerlendirilmiştir. N = Her bir tedavi grubundaki bireylerin sayısı.				

144. hafta itibari ile CD4+ T hücresi sayılarındaki ortalama artış dolutegravir + lamivudin

kolunda 302 hücre/mm³ ve dolutegravir + tenofovir/emtrisitabin 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 Dolutagravir+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 film kaplı tablet ya da günde iki kez raltegravir 400 mg almıştır. Başlangıçta medyan hasta yaşı 43 yıldır, %32'si kadın, %50'si beyaz olmayanlardan oluşur, %16'sında eşzamanlı 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 çalışmasının 48. hafta sonuçları (anahtar başlangıç değişkenlerine göre sonuçlar dahil) Tablo 7'de gösterilmiştir.

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

	Günde bir kez dolutegravir 50 mg + arkaplan rejimi N=354§	Günde iki kez RAL 400 mg + arkaplan rejimi 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		
Sınıf B	173 / 241 (%72)	159 / 246 (%65)
Sınıf 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 etkililik 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 kolunda (%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. Bkz. Bölüm 5.1 *In 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 kanıtı olan erişkinlere, 7 gün boyunca başarısız olan mevcut arka plan rejimi ile birlikte günde iki kere 50 mg TİVİCAY film kaplı tablet 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 90/183 hastanın mevcut yanıt vermeyen tedavi rejiminin bir parçası olmuştur (diğerlerinde daha önce başarısız olan tedavilerin bir parçası). Başlangıçta medyan yaş 48 yıl; hastaların %23'ü kadın, %29'u beyaz olmayan ırktan ve %20'sinde hepatit B ve/veya C ko-enfeksiyonuna sahiptir. Başlangıç CD4+, 140 hücre/mm³'tür. Daha önceki ART'nin medyan süresi 14 yıl ve hastaların %56'sı CDC Sınıf C idi. 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 da gösterildiği gibi, yanıt başlangıç INI mutasyon yolu 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 kopya/mL	Medyan
Devam eden RAL/EVG ile başlangıçta elde edilen IN mutasyon grubu			
Q148 H/K/R ^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
* Başarısız olan rejimin RAL/EVG kısmındaki 98 hastanın 88’inde tespit edilebilen INI mutasyonları Başlangıçta ve Gün 8’de Plazma HIV-1 RNA sonucu ile değerlendirilmiştir. ^a Primer IN dirençli mutasyonlarını içerir: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q. ^b Sekonder mutasyonları içerir: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

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 vardı. 24 haftalık tedavi sırasında %69 (126/183) olan genel yanıt oranı, 116/183 (%63) olan HIV-1 RNA <50c/mL hasta sayısı ile birlikte 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 eşzamanlı ilaç alınması) dışlandığında, yani “Virolojik Sonuç (VS)-popülasyonu”nda 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. VS 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)

VIKING-3 için gözlemsel verilere dayanan başlangıca göre medyan CD4+ T hücre sayımında başlangıca göre medyan değişim, gözlenmiş verilere dayalı olarak VIKING-3 için Hafta 24'te 61 hücre/mm³ ve Hafta 48'de 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-1 enfekte gönüllü 7 gün süreyle ya günde iki kez dolutegravir 50 mg film kaplı tablet ya da halihazırda başarısız olan rejimle birlikte plasebo almak, ardından tüm gönüllülerin dolutegravir kullanacakları açık etiketli faza geçmek üzere randomize edilmiştir. Çalışma başlangıcında medyan hasta yaşının 49 yıl, gönüllülerin %20'sinin kadın, %58'inin beyaz dışı ırkla 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 $-1,2 \log_{10}$ kopya/mL (%95 GA $-1,5 - -0,8 \log_{10}$ kopya /mL, $p < 0,001$) düzeyindeki düzeltilmiş ortalama tedavi farkı ile günde iki kez 50 mg dolutegravir film kaplı tabletin 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 126/186 (%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 kere dozlanan ardından dolutegravirin farmakokinetik parametreleri, güvenliliği, tolerabilitesi ve etkililiği HIV-1 enfekte, tedavi deneyimi olan 4 hafta ile 18 yaş arası infantlarda, çocuklarda ve adölesanlarda kombinasyon rejimlerinde değerlendirilmiştir. Etkililik sonuçları (Tablo 10), dağılıbilir tabletin veya film kaplı tabletin önerilen günde bir dozları alan katılımcıları içermektedir.

Tablo 10: Pediyatrik Hastalar için 24. Hafta ve 48. Hafta Boyunca Antiviral ve İmmünolojik Aktivite

	24. Hafta N=75		48. Hafta N=66	
	n/N	% (95% GA)	n/N	% (95% GA)
HIV RNA < 50 kopya/mL'ya sahip hasta oranı ^{a, b}	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
HIV RNA < 400 kopya/mL'ya sahip hasta oranı ^b	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 başlangıçtan itibaren değişim (hücre/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
CD4+ yüzdesinde başlangıçtan itibaren değişim	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3= Sırasıyla birinci ve üçüncü çeyrekler ^a 200 kopya/mL'lik bir LLOD kullanılarak HIV-1 RNA testinden <200 kopya/mL sonuçları, bu analizde >50 kopya/mL'ye kadar sansürlenmiştir. ^b Analizlerde anlık algoritma kullanılmıştır				

Virolojik başarısızlık yaşayan hastalarda, 5/36 hasta integras inhibitör değişimi G118R geliştirmiştir. Bu 5 hastanın 4'ünde de integrasla ilişkili L74M, E138E/K, E92E/Q ve T66I değişimleri vardı. Acil G118R izlenen 5 hastanın 4'ünde fenotipik veriler mevcut bulunmuştur. Bu 4 hasta için dolutegravir FC (vahşi tip virüse kıyasla kat değişiklik) 6 ila 25 kat aralığındadır.

Avrupa İlaç Ajansı, 4 hafta ila < 6 yaş arasındaki 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 ile orta düzeyde olmuştur. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan Faz 1 çalışmalarda, EAA ve C_{maks} için gönüllüler arası CVb% ~%20 ila 40 arasında değişmiştir ve C_t %30 ila 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.

Dağılabilir tabletler ve film kaplı tabletler aynı biyoyararlanıma sahip değildir. Dağılabilir tabletlerin relatif biyoyararlanımı, film kaplı tabletlere kıyasla yaklaşık 1,6 kat daha yüksektir. Bu nedenle altı adet 5 mg dağılabilir tablet olarak uygulanan 30 mg dolutegravir dozu, film kaplı tablet(ler) olarak uygulanan 50 mg dolutegravir dozu benzer maruziyete sahiptir. Benzer şekilde, beş adet 5 mg dağılabilir tablet olarak uygulanan 25 mg dolutegravir dozu, dört adet 10 mg film kaplı tablet olarak uygulanan 40 mg dolutegravir dozu ile karşılaştırılabilir maruziyet sağlayacaktır.

Emilim:

Dolutegravir oral uygulamayı takiben hızlı bir şekilde emilir; medyan T_{maks}'a film kaplı tablet veya dağılabilir tablet formülasyon için doz sonrası 1 ila 3 saat içinde ulaşılır.

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

çalışmaları yapılmamıştır. Ancak mevcut verilere göre, film kaplı tablete kıyasla dağılabilir tablet için daha yüksek bir yiyecek etkisi beklenmemektedir.

Dolutegravirin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Dağılım:

In vitro verilere dayalı olarak dolutegravir insan plazma proteinlerine kuvvetli bir şekilde (>%99) bağlanmaktadır. Belirgin dağılım hacminin HIV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik çalışmalarına göre 17L-20L'dir. 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 hücrel bileşenlerle minimal bağlantısına işaret etmektedir. Dolutegravirin plazmadaki serbest fraksiyonu orta dereceli hepatik bozukluğu olan hastalardaki gibi düşük serum albumin seviyeleriyle (<35 g/L) artar.

Dolutegravir beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunur. 13 adet tedavi naif kişide stabil dolutegravir artı abacavir/lamivudin rejimi uygulandığında daha önce tedavi uygulanmamış gönüllülerde BOS'daki dolutegravir konsantrasyonunun ortalama 18 ng/mL olduğu belirlenmiştir (bağlanmamış plazma konsantrasyonuna benzer ve IC50'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. EAA, kararlı durumdaki ilgili plazma konsantrasyonu semende %7 ve rektal dokuda %17'dir.

Biyotransformasyon:

Dolutegravir büyük oranda, 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 tamamı veya bir kısmının emilmemiş ilaç veya glukuronidat konjugatının biliyer atılımı ile 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 %3,0'ı) temsil edilmektedir.

İlaç etkileşimleri

In vitro olarak dolutegravir sitokrom P450 enzimlerinden (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfat glukuronizil transferaz (UGT)1A1 veya UGT2B7 veya taşıyıcılar (Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OAT1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 veya MRP4) ile direkt veya hafif inhibisyon (IC50>50mikroM) yapmadığı gösterilmiştir. *In vitro* olarak dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4 ile indüklenmez. Bu veriye dayanarak, dolutegravirin majör enzimlerin substratları veya transporterler gibi tıbbi ürünlerin farmakokinetiklerini etkilemesi beklenmez (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 klerens (CL/F), HIV ile enfekte hastalarda yaklaşık 1 L/saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Dolutegravirin doğrusallığı doz ve formülasyona bağlıdır. 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, 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 karşılaştırıldığında yaklaşık günde 1 kez 50 mg film kaplı tablet ile karşılaştırıldığında iki kat olacaktır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Bir randomize, doz aralığı belirleme çalışmasında, dolutegravir monoterapisi ile tedavi edilmiş HIV-1 ile enfekte gönüllüler (ING111521), hızlı ve dozla bağlantılı antiviral aktivite sergilemiştir; 50 mg film kaplı tablet dozu için 11. günde kadar 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 eşzamanlı tedavi dolutegravir maruziyetini belirgin şekilde artırır ve elde edilecek dolutegravir maruziyeti ile güvenlilik saptanmamış olduğundan bu yüksek dozla kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Özel hasta grupları:

Pediyatrik Popülasyon

HIV-1 ile enfekte 4 hafta ile <18 yaş arası infantlarda, çocuklarda ve adölesanlarda günde bir kez verilen dolutegravir dağılabilir tabletin ve film kaplı tabletin farmakokinetiği, devam eden iki çalışmada değerlendirilmiştir (P1093/ING112578 ve ODYSSEY/201296). Günde bir kez ağırlık bandı dozlarında kararlı durum simüle plazma maruziyeti Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Pediatrik HIV-1 Enfekte Hastalarda Vücut Ağırlığı Bandıyla Günde Bir Kez Dozda Simüle Dolutegravir FK Parametrelerinin Özeti

Ağırlık Bandı (kg)	Dolutegravir Dozaj Formu ^a	Günde bir Kez Doz (mg)	PK Parametre Geometrik Ortalama (90% GA)		
			Cmaks (µg/mL)	EAA0-24h (µg*sa/mL)	C24s (ng/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	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4260)
20 ila <25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
25 ila <30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 ila <35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥35	FCT	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= dağılılabılır tablet FCT=film kaplı tablet a. DTG DT'nin biyopyaralanımı ~1,6 kat DTG FCT'dir. b. <6 aylık c. ≥6 aylık					

Alternatif günde iki kez ağırlık bandı dozlarındaki kararlı durum simüle plazma maruziyeti Tablo 12'de özetlenmektedir. Günde bir kez dozlamaya karşın, alternatif günde iki kez dozlamaya yönelik simüle veriler, klinik çalışmalarda teyit edilmemiştir.

Tablo 12: HIV-1 ile Enfekte Pediatrik Hastalarda Ağırlık Bandıyla Alternatif Günde İki Kez Dozda Simüle Dolutegravir PK Parametrelerinin Özeti

Ağırlık Bandı (kg)	Dolutegravir Dozaj Formu ^a	Günde iki Kez Doz (mg)	PK Parametre Geometrik Ortalama (90% GA)		
			Cmaks (µg/mL)	EAA0-12s (µg*sa/mL)	C12s (ng/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	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 ila <25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 ila <30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 ila <35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)
DT= dağılılabılır tablet FCT=film kaplı tablet a. DTG DT'nin biyoyararlanımı ~1,6 kat DTG FCT'dir. b. <6 aylık c. ≥6 aylık					

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 ilacın renal klerensi dolutegravir için bir minör eliminasyon yolağıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl <30 mL/dak) olan hastalar ve uygun sağlıklı kontroller üzerinde tek doz dolutegravir 50 mg film kaplı tablet farmakokinetiği ile ilgili bir çalışma

gerçekleştirilmiştir. Renal yetmezliği olan hastaların yaklaşık %40'ında dolutegravire maruziyet azalmıştır. Bu azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. TİVİCAY diyaliz uygulanan hastalarda incelenmemiştir; diğer yandan maruziyette değişiklik beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Dolutegravir büyük oranda karaciğer yoluyla metabolize ve elimine edilir. Orta düzeyde karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf B) olan 8 hastaya ve buna karşılık gelen 8 sağlıklı erişkin kontrole tek doz 50 mg dolutegravir film kaplı tablet uygulanmıştır. Plazmadaki toplam dolutegravir konsantrasyonu benzer olurken, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hafif ila 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. Ciddi 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 klerensi ve %46 daha yüksek EAA gözlenmiştir.

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 eşzamanlı enfeksiyon

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 insan klinik maruziyetinin 24 katı) kadar olan dozlarda sıçanlarda erkek ve dişi fertilitasını etkilememiştir.

Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında dolutegravirin plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

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 insan klinik maruziyetinin 27 katı). 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.

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 insan klinik maruziyetinin 0,40 katı). Tavşanlarda 1000 mg/kg'da (EAA'ye dayalı olarak günde iki kez insan klinik maruziyetinin 0,40 katı) maternal toksisite gözlenmiştir (azalmış besin tüketimi, sınırlı/dışkı/ıdrar yok, vücut ağırlığı kazanımında baskılanma).

Sıçanlardaki bir juvenil toksisite çalışmasında dolutegravir uygulaması, 75 mg/kg/gün dozunda süten kesilme öncesi dönemdeki iki hayvanda ölüm ile sonuçlanmıştır. Süten kesilme öncesi tedavi döneminde bu grupta beden ağırlığı artışı azalmıştır ve bu azalma dişilerde süten kesilme sonrası döneminde çalışma boyunca devam etmiştir. Bu dozda dolutegravire sistemik maruziyet (EAA temel alınarak), önerilen pediatrik dozda insanlardakinin ~17 ila 20 katı olmuştur. Erişkinler ile karşılaştırıldığında genç hayvanlarda yeni hedef organ tanımlanmamıştır. 2 mg/kg/gün NOAEL dozunda juvenil sıçanlarda post partum 13. gündeki EAA değerleri, 3 ila <10 kg (4 haftalık ila >6 aylık) pediatrik hastalardakinden ~3 ila 6 kat daha yüksek bulunmuştur.

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 insan klinik maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 21 ve 0,82 katı sistemik maruziyet oluşturacak dozlarda, gastrointestinal (Gİ) intolerans ve iritasyon olmuştur. Gastrointestinal intoleransın lokal etken madde uygulaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir, bu toksisitenin uygun güvenlik belirleyicileri mg/kg veya mg/m² metrik sistemdir. Maymunlarda Gİ intolerans, 50 mg'lık toplam günlük klinik doza eş değer insan mg/kg'nin 15 katı (50 kg'lık insanlarda) ve mg/m²'nin günde iki kere dozun 5 katında gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Mikrokristalin selüloz (E460)

Povidon (K29/32) (E1201)

Sodyum nişasta glikolat

Silislenmiş mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Sodyum stearil fumarat (E365)

Kalsiyum sülfat dihidrat

Sukraloz

Çilek kreması aroması PHS-132963

Opadry OY-S-28876 veya Aquarius BP18237 beyaz film kaplama (titanyum dioksit (E171),

hipromelloz (E464), polietilen glikol (E1521))

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz. Nem çekiciyi çıkarmayınız. Nem çekiciyi yutmayınız. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişeler, polietilen tarafı indüksiyonlu ısıyla yapışan astara sahip çocuk emniyetli dayanıklı polipropilen vidalı kapaklarla kapatılmıştır. Şişeler 60 adet dağılabilir tablet ve bir nem çekici içerir.

Ambalajla birlikte; her ikisi de polipropilenden yapılmış, seviye işaretli bir dozaj kabı ve oral enjektör sunulur. Enjektör pistonu, HDPE'den yapılmıştır.

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

2024/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ