REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dolutegravir Teva 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic echivalent cu dolutegravir 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.
Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare galbenă, cu 9 mm în diametru, gravate cu "50" pe o faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dolutegravir Teva este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (Human Immunodeficiency Virus -HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani sau peste și care cântăresc cel puțin 14 kg.

4.2 Doze şi mod de administrare

Dolutegravir Teva trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți

Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază
Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg oral o dată pe zi.

La această categorie de pacienţi, dolutegravir trebuie administrat de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau rifampicină). Vezi pct. 4.5.

Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic)
Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi.

În prezența rezistenței documentate, care include mutațiile genetice secundare Q148+≥2 din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L741, simularea sugerează că se poate lua în considerare o doză crescută la pacienții cu opțiuni limitate de tratament, (mai puțin de 2 medicamente active), datorate rezistenței avansate multi clasă (vezi pct. 5.2).

Decizia de a folosi dolutegravir la astfel de pacienți trebuie să fie susținută de profilul de rezistență la integrază (vezi pct. 5.1).

Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 20 kg

Doza de dolutegravir recomandată pacienților infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi. Alternativ, dacă se preferă concentrația de 25 mg, aceasta poate fi administrată de două ori pe zi (vezi pct. 5.2). În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți.

Copii cu vârsta de 6 ani și peste, sub 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg

Doza de dolutegravir recomandată la pacienți cu infecție cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază este determinată în funcție de greutatea copilului (vezi tabelul 1 și pct. 5.2).

Tabelul 1. Recomandări privind dozele la copii pentru comprimatele filmate

Greutate (kg)	**Doză**
14 până la mai puțin de 20	40 mg o dată pe zi
20 sau mai mult	50 mg o dată pe zi

Alternativ, dacă se preferă, doza poate fi împărțită în două doze egale, cu administrarea unei doze în cursul dimineții, iar a celeilalte doze seara (vezi tabelul 2 și pct. 5.2).

Tabelul 2. Recomandări alternative privind dozele la copii pentru comprimatele filmate

Greutate (kg)	**Doză**
14 până la mai puțin de 20	20 mg de două ori pe zi
20 sau mai mult	25 mg de două ori pe zi

În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la copii.

Comprimatele dispersabile
Dolutegravir Teva este diponibil sub formă de comprimate filmate pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste și o greutate de cel puțin 14 kg. Dolutegravir Teva este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate dispersabile pentru pacienții cu vârsta de 4 săptămâni și peste și o greutate corporală de cel puțin 3 kg sau pentru pacienții la care administrarea de comprimate filmate este inadecvată. Pacienții pot înlocui tratamentul pe bază de comprimate filmate cu cel constând în comprimate dispersabile și invers. Cu toate acestea, biodisponibilitatea comprimatelor filmate și a comprimatelor dispersabile nu este comparabilă, astfel încât acestea nu sunt interschimbabile mg pe mg (vezi pct. 5.2). Spre exemplu, doza recomandată de comprimate filmate la adulți este de 50 mg, comparativ cu 30 mg în cazul comprimatelor dispersabile. Pacienții care trec de la administrarea comprimatelor filmate la cea a comprimatelor dispersabile sau invers trebuie să respecte recomandările privind dozele specifice formei farmaceutice utilizate.

Doze omise
Dacă pacientul omite o doză de Dolutegravir Teva, acesta trebuie să o ia cât mai curând posibil, luând în considerare faptul că administrarea următoarei doze să nu fie necesară în următoarele 4 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 4 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Vârstnici
Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită faţă de pacienții adulți mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, fără dializă). Nu sunt disponibile date privind subiecții tratați prin dializă, deși la acest grup de pacienţi nu se estimează diferențe în ceea ce priveşte profilul farmacocinetic (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child - Pugh clasa A sau B). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child - Pugh clasa C); aşadar, dolutegravir trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Dolutegravir este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate dispersabile pentru copiii cu vârsta de 4 săptămâni şi peste şi o greutatate corporală de minimum 3 kg. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea dolutegravir la copii cu vârsta mai mică de 4 săptămâni sau cu greutatea corporală sub 3 kg nu au fost încă stabilite. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la copii și adolescenți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozajul.

Mod de administrare

Administrare orală.
Dolutegravir Teva poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integraza, ar fi de preferat ca Dolutegravir Teva să fie luat cu alimente pentru a creşte expunerea (în special la pacienţi cu mutaţii de tip Q148) (vezi pct. 5.2).

Pentru a reduce riscul de înecare, pacienţii nu trebuie să înghită mai mult de un comprimat o dată şi, atunci când este posibil, este de preferat administrarea comprimatelor dispersabile copiilor cu o greutate corporală de 14 până la mai puţin de 20 kg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Medicamente cu intervale terapeutice înguste, care sunt substraturi ale transportorului cationic organic 2 (OCT2), incluzând, dar fără a se limita la, fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină; vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționare specială privind rezistența la clasa inhibitorilor de integrază

Decizia de a folosi dolutegravir în prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie să aibă în vedere faptul că activitatea dolutegravirului este semnificativ compromisă în cazul tulpinilor virale cu mutația Q148+≥2 mutațiile genetice secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L741 (vezi pct. 5.1). Este incert în ce măsură dolutegravir oferă eficacitate suplimentară în prezența acestui profil de rezistență (vezi pct. 5.2).

Reacţii de hipersensibilitate

În cursul tratamentului cu dolutegravir au fost raportate reacții de hipersensibilitate și acestea s-au caracterizat prin erupții cutanate tranzitorii, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncţie a organelor, inclusiv reacții hepatice severe. Tratamentul cu dolutegravir și alte medicamente suspectate trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar semne sau simptome ale unor reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de creşterea valorilor enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavităţii bucale, conjunctivită, edeme faciale, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și bilirubina. Întârzierea întreruperii tratamentului cu dolutegravir sau cu alte substanțe active suspecte după instalarea hipersensibilităţii poate conduce la o reacție alergică cu potenţial letal.

Sindromul de reactivare imună

Pacienţii infectaţi cu HIV şi deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportunistici asimptomatici sau reziduali care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Lista de exemple relevante include retinita cu *Citomegalovirus*, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul, atunci când este cazul. De asemenea, s-au raportat boli autoimune (cum ar fi boala Graves şi hepatita autoimună) care apăreau în contextul reconstituţiei imune; cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot să apară la mai multe luni din momentul inițierii tratamentului.

La începutul tratamentului cu dolutegravir la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C s-au observat creșteri ale valorilor hepatice care corespundeau sindromului reconstituţiei imune. Monitorizarea valorilor hepatice este recomandată la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C. Se recomandă o atenţie deosebită la inițierea sau menținerea tratamentului eficient împotriva hepatitei B (cu referire la ghidurile terapeutice), în contextul inițierii tratamentului cu dolutegravir la pacienţii cu infecţie concomitentă cu virusul hepatitei B (vezi pct. 4.8).

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că terapia cu dolutegravir sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

Interacţiuni medicamentoase

Factorii care scad expunerea sistemică a dolutegravir trebuie evitaţi în contextul prezenţei rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază. Aceasta include administrarea concomitentă de medicamente care scad expunerea sistemică a dolutegravir (de exemplu antiacide ce conţin magneziu/aluminiu, suplimente cu fier și calciu, multivitamine și agenți de inducție, etravarină (fără administrare de inhibitori de protează potenţaţi) tipranavir/ritonavir, rifampicină, sunătoare și anumite medicamente anti-epileptice) (vezi pct. 4.5).

Dacă este administrat împreună cu alimente, Dolutegravir Teva și suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi administrate în același timp. Dacă Dolutegravir Teva se administrează în condiții de repaus alimentar, se recomandă ca suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu să fie administrate la 2 ore după sau la 6 ore înainte de admistrarea Dolutegravir Teva (vezi pct. 4.5).

Administrarea de dolutegravir a determinat creşterea concentraţiilor de metformin. Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformin la iniţierea şi încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformin, pentru a menţine controlul glicemiei (vezi pct. 4.5). Metformina este eliminată pe cale renală şi, prin urmare, este importantă monitorizarea funcţiei renale în timpul administrării concomitente cu dolutegravir. Această combinaţie poate creşte riscul de acidoză lactică la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (stadiul 3a al clearance-ului creatininei [Cl_{Cr}] 45– 59 mL/min) şi se recomandă o abordare prudentă. Este foarte important să se ia în considerare scăderea dozei de metformin.

Osteonecroză

Deşi etiologia este considerată a fi plurifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool, imunosupresia severă, un indice ridicat de masă corporală), au fost raportate cazuri de osteonecroză la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să solicite sfatul medical, dacă prezintă dureri articulare, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Greutate corporală şi parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale se poate produce o creştere ponderală, precum şi o creştere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor şi a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parţial asociate cu nivelul de control al bolii şi cu stilul de viaţă. În ceea ce priveşte nivelul lipidelor şi greutatea, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului. Monitorizarea lipidelor şi glucozei sanguine se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate corespunzător.

Excipienți

Dolutegravir Teva conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir

Toţi factorii care scad expunerea la dolutegravir trebuie evitaţi în contextul prezenţei rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază.

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către UGT1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, gpP și BCRP; prin urmare, medicamentele care induc aceste enzime, pot scădea concentrația plasmatică a dolutegravir și reduce efectul terapeutic al dolutegravir (vezi Tabelul 3). Administrarea concomitentă a dolutegravir împreună cu alte medicamente care inhibă aceste enzime, poate creşte concentraţia plasmatică a dolutegravir (vezi Tabelul 3).

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite antiacide (vezi Tabelul 3).

Efectul dolutegravir asupra farmacocineticii altor medicamente
In vivo, dolutegravir nu a avut efect asupra midazolamului, un substrat al CYP3A4. Pe baza datelor *in vivo* şi/sau *in vitro*, se estimează că dolutegravir nu afectează farmacocinetica medicamentelor care constituie substraturi ale unor enzime majore sau proteine transportoare cum sunt CYP3A4, CYP2C9 si P-gp (pentru mai multe informaţii vezi pct. 5.2).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2) și transportorul de expulzare a toxinelor și multidrog (MATE-1). *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracţia secretoare este dependentă de transportul OCT2 şi MATE-1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor a căror excreție depinde de OCT2

și/sau MATE-1 (de exemplu: fampridină [cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină], metformina) (vezi Tabelul 3).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii asimilării renale, transportorii anionici organici (OAT1) și OAT3. Pe baza lipsei eficienţei asupra farmacocineticii *in vivo* a substratului OAT a tenofovir, inhibarea *in vivo* a OAT1 este puţin probabilă. Inhibarea *in vivo* a OAT3 nu a fost studiată. Dolutegravir poate crește concentraţia plasmatică a medicamentelor a căror excreţie este dependentă de OAT3.

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale selectate sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul interacțiunilor
Interacțiunile dintre dolutegravir și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 3 (creșterea este indicată prin "↑" , scăderea - prin "↓", nicio modificare - prin "↔", aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice - prin "ASC", concentrația plasmatică maximă observată - prin "C_{max}", concentraţia la sfârşitul intervalului de dozare prin"Cτ").

Tabelul 3. Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	**Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă**
Agenţi antivirali HIV-1		
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei		
Etravirină fără inhibitori de protează potenţaţi	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirină ↔ (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Etravirina fără inhibitori de protează potenţaţi a redus concentrația plasmatică a dolutegravir. Doza recomandată de dolutegravir pentru adulţi este de 50 mg de două ori pe zi pentru administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează potenţaţi. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Dolutegravir nu trebuie utilizat împreună cu etravirina fără administrarea concomitentă de atazanavir/ ritonavir, darunavir/ ritonavir sau lopinavir/ ritonavir la pacienţi rezistenţi la IIN (vezi mai jos în tabel).
Lopinavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Efavirenz	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (grupuri de control istorice) (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu efavirenz. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezenţa rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ efavirenz (vezi pct. 4.4).
Nevirapină	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar datorită inducţiei, este de aşteptat o scădere a expunerii sistemice observate ca şi în cazul efavirenz).	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu nevirapină. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezenţa rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ nevirapina (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori de protează		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (grupuri de control istorice) (inhibiţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Dolutegravir Teva nu trebuie administrat în doze mai mari de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi pct. 5.2) datorită lipsei datelor.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibiţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Dolutegravir Teva nu trebuie administrat în doze mai mari de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi pct. 5.2) datorită lipsei datelor.

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir↓ ASC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi, în contextul administrării concomitente cu tipranavir/ritonavir. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezenţa rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază, această combinaţie trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul absenţei rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază. În prezenţa rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alţi agenţi antivirali		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir nu a modificat concentraţia plasmatică a dolutegravir într-o măsură relevantă clinic. Dolutegravir nu a modificat concentraţia plasmatică a daclatasvir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Alţi agenţi		
Blocante ale canalelor de potasiu		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină)	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmatice crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului OCT2; administrarea concomitentă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu dolutegravir este contraindicată.
Anticonvulsivante		
Carbamazepină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu carbamazepină. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienţi rezistenţi la IIN se vor folosi, unde este posibil,

		alternative la carbamazepină.
Oxcarbamazepină Fenitoină Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar este de aşteptat o scădere datorită inducţiei enzimelor UGT1A1 şi CYP3A este de aşteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu aceşti inductori metabolic. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienţii rezistenţi la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinaţii alternative care nu includ aceşti inductori metabolici.
Agenţi antifungici derivaţi de azol		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei. Ținând cont de datele aferente altor inhibitori CYP3A4 nu se estimează o creștere marcantă.
Produse din plante		
Sunătoare	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar este de aşteptat o scădere datorită inducţiei enzimelor UGT1A1 şi CYP3A este de aşteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu sunătoare. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienţii rezistenţi la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinaţii alternative care nu include sunătoare.
Antiacide și suplimente		
Antiacide care conțin magneziu/ aluminiu	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Legături complexe cu ioni polivalenţi)	Antiacidele care conțin magneziu/ aluminiu trebuie administrate la distanţa faţă de administrarea de dolutegravir (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Suplimente de calciu (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Legaturi complexe cu ioni polivalenţi)	Dacă Dolutegravir Teva se administrează împreună cu alimente, suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi luate în același timp. Dacă Dolutegravir Teva este administrat à jeun, suplimentele trebuie administrate cu minimum 2 ore după sau cu 6 ore înainte de administrarea Dolutegravir Teva. Reducerile expunerii la dolutegravir au fost observate la administrarea dolutegravir și a suplimentelor à jeun. După masă, schimbările privind expunerea în urma administrării împreună cu suplimente de calciu sau fier au fost modificate de efectul alimentației, rezultând o expunere similară cu cea obținută cu dolutegravir administrat à jeun.
Suplimente de fier (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Legaturi complexe cu ioni polivalenţi)	
Multivitamine (care conțin calciu, fier sau magneziu) (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Legaturi complexe cu ioni polivalenţi)	

Corticosteroizi		
Prednison	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antidiabetice		
Metformin	Metformin ↑ Atunci când este administrat concomitent cu 50 mg dolutegravir o dată pe zi: Metformin ASC ASC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Atunci când este administrat concomitent cu 50 mg dolutegravir de două ori pe zi: Metformin ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformin la iniţierea şi încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformin, pentru a menţine controlul glicemiei. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformin atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir, datorită creşterii riscului de acidoză lactică la pacienţii cu insuficienţă renală moderată ca urmare a concentraţiei crescute de metformin (vezi pct.4.4).
Antimicobacteriene		
Rifampicină	Dolutegravir↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓72% (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulţi este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu rifampicină în contextul absenţei rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcţie de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezenţa rezistenţei la clasa inhibitorilor de integrază, această combinaţie trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Rifabutină	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (inducţia enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Contraceptive orale		
Etinilestradiol (EE) şi Norelgestromină (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (HL), asupra hormonului foliculostimulant (FSH) și asupra progesteronului. Ajustarea dozei de contraceptive orale nu este necesară, atunci când se administrează concomitent cu dolutegravir.
Analgezice		
Metadonă	Dolutegravir ↔ Metadonă ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei fiecărui medicament.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dolutegravir Teva poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Un volum mare de date provenite de la femeile gravide (mai mult de 1 000 de expuneri) nu au indicat toxicitate malformativa sau feto/neonatala asociată cu dolutegravir.
Două studii mari de supraveghere a rezultatelor nașterilor (peste 14 000 nașteri) din Botswana (Tsepamo) și Eswatini, precum și din alte surse, nu indică un risc crescut apariție a malformațiilor de tub neural după expunerea la dolutegravir.

Incidența defectelor de tub neural la nivelul populației generale variază între 0,5 și 1 caz la 1 000 de nou-născuți vii (0,05-0,1%).

Datele din studiul Tsepamo nu arată vreo diferență semnificativă în ceea ce privește incidența defectelor de tub neural (0,11%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 9 400 de expuneri), comparativ cu mamele care au fost tratate la concepție cu regimuri antiretrovirale care nu conțineau dolutegravir (0,11%) sau comparativ cu femeile neinfectate cu HIV (0,07%).

Datele studiului Eswatini arată aceeași incidență a defectelor tubului neural (0,08%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 4 800 de expuneri), ca și la sugarii femeilor neinfectate cu HIV (0,08%).

Datele analizate din Registrul de sarcini cu tratament antiretroviral (RSA) din peste 1 000 de sarcini care au fost expuse în primul trimestru la dolutegravir nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore comparativ cu media generală sau cu femeile infectate cu HIV.

În studiile de toxicitate la animale asupra funcției de reproducere, nu s-au constatat rezultate negative în ceea ce privește dezvoltarea, inclusiv defecte de tub neural (vezi pct. 5.3).

Dolutegravir traversează bariera placentară la om. La femeile gravide care sunt în evidență cu HIV, concentrația mediană a dolutegravir la nivelul cordonului ombilical fetal a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare în comparație cu concentrația plasmatică periferică la mamă.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele dolutegravirului asupra nou-născuților.

Alăptare

Dolutegravir se excretă în laptele matern în cantități mici (s-a indicat un raport mediu lapte matern/plasma maternă al dolutegravir de 0,033). Nu există suficiente date în ceea ce privește efectele dolutegravir asupra nou-născuților/sugarilor.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Nu există date privind efectele dolutegravir asupra fertilității umane masculine sau feminine. Studiile la animale nu indică efecte ale dolutegravir asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu dolutegravir. Trebuie să se aibă în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacţiilor adverse ale dolutegravir atunci când se analizează

capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă cea mai severă observată la un pacient a fost o reacție de hipersensibilitate care a inclus erupții cutanate și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4). Reacţiile adverse cel mai frecvent observate în cursul tratamentului au fost greața (13%), diareea (18%) și cefaleea (13%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin probabil asociate tratamentului cu dolutegravir sunt clasificate pe aparate, sisteme si organe și frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000), foarte rare (<1/10 000) .

Tabelul 4. Reacții adverse

Tulburări hematologice şi limfatice	Cu frecvenţă necunoscută	Anemie sideroblastică[1]
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puţin frecvente	Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
	Mai puţin frecvente	Sindrom de reconstituţie imună (vezi pct. 4.4) [2]
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Frecvente	Vise anormale
	Frecvente	Depresie
	Frecvente	Anxietate
	Mai puţin frecvente	Atac de panică
	Mai puţin frecvente	Gânduri suicidare*, tentativă de suicid* *în special în cazul pacienţilor cu antecedente de depresie sau boli psihice.
	Rare	Sinucid finalizat* *în special la pacienţii cu antecedente de depresie sau boli psihice.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Vărsături
	Frecvente	Flatulenţă
	Frecvente	Dureri în zona superioară a abdomenului
	Frecvente	Durere abdominală
	Frecvente	Discomfort abdominal
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/sau ale aspartataminotransferazei (AST)
	Mai puţin frecvente	Hepatită
	Rare	Insuficiență hepatică acută, bilirubină crescută[3]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupţie cutanată tranzitorie
	Frecvente	Prurit
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Mai puţin frecvente	Artralgie
	Mai puţin frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală

Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), greutate crescută

[1] s-a raportat anemie sideroblastică reversibilă în cazul schemelor de tratament care conţin dolutegravir. Contribuția dolutegravir în aceste cazuri este neclară.
[2] vezi mai jos sub Descrierea reacțiilor adverse selectate.
[3] în asociere cu transaminaze crescute.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor de laborator
S-au observat creşteri ale nivelului creatininei serice în prima săptămână de tratament cu dolutegravir, acesta rămânând stabil pe parcursul a 48 de săptămâni. O modificare medie de la valoarea iniţială de 9,96 mol/l a fost observată după 48 de săptămâni de tratament. Creşterile creatininei au fost similare indiferent de regimul terapeutic folosit. Aceste modificări nu sunt considerate ca fiind relevante clinic, deoarece nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulare.

Infecţia concomitentă cu virusul hepatitei B sau C
În studiile de Fază III a fost permisă înscrierea pacienţilor cu infecţie concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, cu condiția ca analizele hepatice la momentul iniţial să nu depășească de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). În general, profilul de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C a fost similar cu cel observat la pacienţii fără infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, deși frecvența valorilor anormale ale AST și ALT a fost mai mare în subgrupul de pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C pentru toate grupurile de tratament. Au fost observate creșteri ale valorilor analizelor hepatice corespunzătoare sindromului de reconstituţie imună la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, la începutul tratamentului cu dolutegravir, în special la cei al căror tratament anti-hepatita B a fost retras (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună
În momentul inițierii TARC, pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă pot prezenta o reacție inflamatorie la infecțiile oportunistice asimptomatice sau reziduale. De asemenea, au fost raportate tulburări autoimune (cum ar fi boala Graves şi hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot apărea la mai multe luni din momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici
În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creşteri ale greutăţii corporale, precum şi a nivelului lipidelor şi glucozei sanguine vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor disponibile din studiile în derulare P1093 (ING112578) şi ODYSSEY (201296) la 172 sugari, copii şi adolescenţi (cu vârsta de 4 săptămâni şi peste până la vârste mai mici de 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 3 kg), cărora li s-au administrat dozele recomandate de comprimate filmate sau comprimate dispersabile o dată pe zi, nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populaţia adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată direct la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul cu dolutegravir este limitată.

Experiența limitată cu o doză unică mai mare (până la 250 mg la subiecți sănătoși) nu a relevat semne sau simptome specifice, în afara celor enumerate ca reacții adverse.

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se facă în conformitate cu indicaţiile clinice sau cu recomandările Centrului național pentru substanțe periculoase, dacă este cazul. Nu există niciun tratament specific pentru supradozajul de dolutegravir. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv, fiind monitorizat adecvat, dacă este cazul. Deoarece dolutegravir se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie îndepărtat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AJ03.

Mecanism de acțiune
Dolutegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei şi prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Efecte farmacodinamice

Activitate antivirală în culturi celulare
Pentru diferitele tulpini de laborator obţinute prin intermediul PBMC, CI_{50} pentru dolutegravir a fost de 0,5 nM, iar atunci când s-au utilizat celule MT4, a variat de la 0,7-2 nM. CI_{50} similare au fost observate pentru tulpinile clinice izolate, fără nicio diferență majoră între subtipuri; într-o serie de 24 de tulpini izolate HIV-1 ale subtipurilor A, B, C, D, E, F și G și grupul O, valoarea medie a CI_{50} a fost de 0,2 nM (interval 0,02 – 2,14). Valoarea medie a CI_{50} pentru 3 tulpini izolate HIV-2 a fost de 0,18 nm (interval 0,09 – 0,61).

Activitatea antivirală în asociere cu alți agenți antivirali
Nu au fost observate efecte antagoniste *in vitro* în cazul dolutegravir și al altor medicamente antiretrovirale testate: stavudină, efavirenz, nevirapină, lopinavir, amprenavir, enfuvirtidă, maraviroc și raltegravir. În plus, nu au fost observate efecte antagoniste pentru dolutegravir şi adefovir, iar ribavirina nu a avut niciun efect evident asupra activității dolutegravir.

Efectul serului uman
În ser uman 100%, modificarea medie a concentraţiei proteinelor a fost de 75 ori, rezultând o valoare IC_{90} de 0,064 μg/ml ajustată în funcţie de proteine.

Rezistență

Rezistența in vitro

Pasajul serial este utilizat pentru a studia evoluția rezistenței *in vitro*. La utilizarea tulpinilor de laborator HIV-1 IIIB în cursul pasajului cu durata de peste 112 zile, mutațiile selectate au apărut încet, cu substituții în pozițiile S153Y și F, rezultând o scădere în susceptibilitate de maxim 4 ori (interval 2-4). Aceste mutaţii nu au fost selectate la pacienţii trataţi cu dolutegravir în studiile clinice. Folosind tulpina NL432, au fost selectate mutațiile E92Q (FC 3) și G193E (de asemenea, FC 3). Mutația E92Q a fost selectată la pacienţii cu rezistenţă pre-existentă la raltegravir care au fost trataţi apoi cu dolutegravir (prezentate ca mutaţii secundare pentru dolutegravir).

În experimentele de selecție ulterioare în care s-au utilizat izolate clinice de subtipul B, mutația R263K a fost observată la toate cele cinci tulpini izolate (după 20 de săptămâni și în continuare). La izolatele din subtipul C (n=2) și A/G (n=2), substituția integrazei R263K a fost selectată la un singur izolat, iar G118R - la două izolate. R263K a fost raportată la doi pacienți individuali, ART experimentaţi, netrataţi anterior IIN, cu subtipurile B și C din programul clinic, dar fără efecte asupra susceptibilității dolutegravir *in vitro*. G118R reduce sensibilitatea la dolutegravir în cazul mutaţiilor direcţionate pe sit (FC 10), dar nu a fost detectat la pacienţii cărora li s-a administrat dolutegravir în programul de Faza III.

Mutațiile primare pentru raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q şi T66I) nu afectează sensibilitatea *in vitro* a dolutegravir ca mutaţiile unice. Când mutaţiile secundare asociate inhibitorului de integrază (pentru raltegravir/elvitegravir) sunt adăugate la aceste mutaţii primare în experimentele cu mutaţii direcţionate pe sit, sensibilitatea dolutegravir rămâne încă neschimbată (FC < 2 vs virus de tip sălbatic), cu excepția cazului mutaţiilor Q148, când o FC de 5-10 ori mai mare este întâlnită în combinații cu anumite mutaţii secundare. Efectul mutaţiilor Q148 (H/R/K) a fost, de asemenea, verificat în experimentele de pasaj cu mutaţii direcţionate pe sit. În pasajul serial cu tulpina NL432, începând cu mutaţiile direcţionate pe sit care adăpostesc N155H sau E92Q, nu a fost observată selecția ulterioară a rezistenței (FC nemodificat în jurul 1). În contrast, începând cu mutanta care adăpostește mutația Q148H (FC 1), a fost observată o varietate de mutații secundare urmată de o creștere consecutivă a FC la valori > 10.

Nu a fost determinată o valoare de referinţă fenotipică clinic relevantă (FC vs. virus de tip sălbatic); rezistenţa genotipică a fost un factor predictiv mai bun privind rezultatul.

Șapte sute cinci izolate rezistente la raltegravir obţinute de la pacienți tratați cu raltegravir au fost analizate în ceea ce priveşte sensibilitatea la dolutegravir. Dolutegravir are un FC mai mic sau egal cu 10 pentru 94 % dintre cele 705 izolate clinice.

Rezistenţa in vivo
La pacienţii netrataţi anterior, care au primit dolutegravir + 2 INRT în studiile de Faza IIb și Faza III, nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa inhibitorilor de integraze sau la clasa INRT (n = 1118, urmărire de 48-96 săptămâni).

La pacienţii cu eşec virusologic, dar netrataţi anterior cu clasa inhibitorilor de integrază (studiul SAILING), au fost observate substituții ale integrazei la 4/354 dintre pacienții (urmărire la 48 săptămâni) trataţi cu dolutegravir, care a fost administrat în combinaţie cu o terapie de fond selectată de investigator (BR). Dintre aceștia patru, doi subiecți au prezentat o substituție unică a integrazei (R263K), cu o FC maximă de 1,93, un subiect a prezentat o substituție a integrazei polimorfă V151V/I cu o FC maximă de 0,92 și un subiect a prezentat mutații preexistente de integrază și se presupune ca a fost expus la inhibitori de integrază sau infectat cu un virus rezistent la inhibitori de integrază prin transmitere. Mutația R263K a fost de asemenea selectată *in vitro* (vezi mai sus).

În prezenţa rezistenței la clasa integrazelor (studiul VIKING-3) următoarele mutații au fost selectate la 32 de pacienți cu eşec virusologic definit prin protocol (EVDP) până în săptămâna 24 și cu genotipuri pereche (toți fiind trataţi cu dolutegravir 50 mg de două ori pe zi + agenţi de fond optimizaţi): 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), şi N155H (n=1) şi E157E/Q (n=1). Rezistenţa la inhibitori de integrază dezvoltată în cursul tratamentului a apărut, de obicei, la pacienții cu antecedente de mutaţie Q148 (la momentul inţial sau în antecedente). Alți cinci pacienți au prezentat EVDP între săptămânile 24 şi 48, iar 2 dintre aceştia 5 au prezentat mutaţii apărute în urma tratamentului. Au fost observate mutaţii apărute în urma tratamentului sau mutaţii mixte L74I (n=1), N155H (n=2).

Studiul VIKING-4 a examinat acţiunea dolutegravir (plus terapie optimizată de fond) la subiecţi cu rezistenţă genotipică primară la INI la Screening pentru 30 subiecţi. Mutaţiile emergente observate în urma tratamentului au fost în concordanţă cu cele observate în cadrul studiului VIKING-3.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu eşec virusologic la terapii anterioare, dar neexpuşi anterior la clasa inhibitorilor de integrază, a fost observată substituţia G118R a integrazei la 5/159 dintre pacienţii trataţi cu dolutegravir, administrat în combinaţie cu o terapie de fond selectată de investigator. Dintre aceştia cinci, 4 participanţi au prezentat următoarele substituţii suplimentare asociate integrazei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip. Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori.

Efecte asupra electrocardiogramei
Nu au fost observate efecte relevante asupra intervalului QTc, cu doze ce depăşesc de aproximativ trei ori doza clinică.

Eficacitate şi siguranţa clinică

Pacienţi netrataţi anterior

Eficacitatea dolutegravir la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost trataţi anterior, se bazează pe analizele datelor din săptămâna 96 ce provin din două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SPRING-2 (ING113086) şi SINGLE (ING114467). Aceasta este susţinută de datele din săptămâna 96 ce provin dintr-un studiu deschis, randomizat şi controlat activ FLAMINGO (ING114915) şi date suplimentare ce provin din cadrul studiului deschis SINGLE la 144 de săptămâni.

Pacienții cu eşec terapeutic anterior, dar neexpuşi la clasa inhibitorilor de integrază

În studiul multicentric internațional, dublu-orb (ING111762) intitulat SAILING, au fost randomizaţi 719 adulţi infectaţi cu HIV-1 expuşi anterior la terapia antiretroviralã (ART) și au primit fie 50 mg dolutegravir o dată pe zi, fie 400 mg raltegravir de două ori pe zi, cu o terapie de fond selectată de investigator, constând din maximum 2 medicamente (inclusiv cel puțin un medicament complet activ). La momentul iniţial, vârsta medie a pacienţilor era de 43 de ani, 32 % erau femei, 50 % necaucazieni, 16 % aveau infecţie concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, iar 46 % erau încadraţi în Clasa C - CDC. Toți pacienții prezentau rezistenţă la cel puțin două clase de ART, iar 49% dintre subiecți prezentau rezistenţă la cel puțin 3 clase de ART la momentul inițial.

Rezultatele în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcţie de co-variabilele cheie la momentul inţial) pentru studiul SAILING sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Răspunsul în studiul SAILING la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/mL)

	Dolutegravir 50 mg o dată pe zi + BR N=354§	**RAL 400 mg de 2 ori pe zi + BR N=361§**
ARN HIV-1 <50 copii/ml	71%	64%
Diferenţa în funcție de tratament ajustată‡	7,4% (IÎ 95% : 0,7%, 14,2%)	
Absenţa răspunsului virusologic	20%	28%
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcţie de co-variabilele la momentul iniţial		
Încărcătura virală la momentul iniţial (copii/ml)		
≤50000 copii/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 copii/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ la momentul iniţial (celule/ mm^3)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 şi <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 şi <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Tratament de fond		
Scor Sensibilitate Genotipică* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Scor Sensibilitate Genotipică* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Utilizarea de DRV în tratamentul de fond		
Fără utilizare de DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Utilizare de DRV cu mutaţii IP primare	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Utilizare de DRV fără mutaţii IP primare	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sex		
Masculin	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Feminin	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasă		
Caucazian	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-American/African Indigen/Alta	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vârstă (ani)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Subtipul HIV		
Clada B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)

Clada C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Altele†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Creşterea medie a numărului de celule CD4+ T (celule/mm^3)	162	153
‡ ajustat în funcţie de factorii de stratificare la momentul iniţial. § 4 subiecţi au fost excluşi din analiza eficacității datorită compromiterii integrității datelor la unul din centrele de studiu * Scorul pentru sensibilitate genotipică (SSG1) a fost definit ca numărul total de ART în BR la care izolatele virale ale subiectului au demonstrat sensibilitate la momentul iniţial în baza analizelor de rezistență genotipică. † Alte subtipuri incluse: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), toate celelalte <10.		

În cadrul studiului SAILING, supresia virusologică (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în brațul de tratament cu Dolutegravir Teva (71%) a fost superioară statistic brațului de tratament cu raltegravir (64%), în săptămâna 48 (p = 0,03).

Statistic mai puțini subiecți au înregistrat eşec terapeutic datorită rezistenței la integrază dezvoltată în urma tratamentului cu Dolutegravir Teva: (4/354, 1%) comparativ cu raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (vezi pct. *Rezistenţa in vivo* de mai sus).

Pacienții cu eşec terapeutic anterior care a inclus un inhibitor de integrază (şi rezistență la clasa inhibitorilor de integrază)

În cadrul studiului multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (ING112574) intitulat VIKING-3, adulţi infectaţi cu HIV-1, expuşi la ART, cu eșec virusologic și dovezi actuale sau în istoricul pacientului de rezistența la raltegravir și/sau elvitegravir au fost trataţi cu 50 mg Dolutegravir Teva de două ori pe zi cu tratamentul curent de fond eşuat timp de 7 zile,şi cu ART de fond optimizat începând din ziua a 8-a. Studiul a înrolat 183 de pacienţi, 133 prezentau rezistenţă INI la screening și 50 aveau dovezi de rezistență doar în antecedente (și nu la screening). Raltegravir/elvitegravir făceau parte din tratamentul curent eşuat la 98/183 de pacienți (parte din tratamentele eşuate anterior la alţi pacienţi). La momentul iniţial, vârsta medie a pacienţilor era de 48 de ani, 23% au fost femei, 29% - necaucazieni, iar 20% aveau infecţie concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C. Valoarea medie la momentul iniţial a numărului de celule CD4+ a fost de 140 celule/mm^3, durata medie a ART anterior a fost de 14 ani, iar 56% erau încadraţi în Clasa C- CDC. Subiecţii au prezentat rezistenţă ART la multiple clase la momentul iniţial: 79% au avut ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI și 71% ≥ 2 mutații majore IP; 62% prezentau virus non-R5.

Modificarea medie a ARN HIV în ziua a 8-a faţă de momentul iniţial (criteriul final principal de evaluare) a fost de – 1,4log$_{10}$ copii/ml (IÎ 95 % -1,3 – -1,5log$_{10}$, p < 0,001). Răspunsul a fost asociat cu tipul mutației de rezistenţă la INI , așa cum se arată în Tabelul 6.

Tabelul 6. Răspunsul virusologic (în ziua a 8-a) după 7 zile de monoterapie funcţională, la pacienţi cu tratament curent eşuat cu RAL/EVG, studiul VIKING-3

Parametrii la momentul iniţial	**Dolutegravir 50 mg BID N=88***		
	n	Media ARN HIV-1 plamatic log$_{10}$ c/ml	Valoare medie
Grup mutaţii IN derivate la momentul iniţial cu RAL/EVG în curs			
Mutaţie primară alta decât Q148H/K/R	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1mutaţie secundară[b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutaţii secundare[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Din 98 de pacienţi cu tratament curent eşuat cu RAL/EVG, 88 au prezentat mutaţii INI primare la momentul iniţial şi un rezultat pentru evaluarea ARN HIV-1 plasmatic la Ziua 8
[a] Include mutaţii primare rezistente la INI, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[b] Include mutaţii secundare de la G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

În cazul pacieţilor care nu au prezentat mutaţii primare la momentul iniţial (N=60) (de exemplu tratament curent eşuat fără RAL/EVG) a fost o reducere a încărcării virale de 1,63 log10 în ziua 8.

După faza de monoterapie funcţională, subiecții au avut posibilitatea de a-şi optimiza terapia de fond, dacă acest lucru era posibil. Rata generală de răspuns după 24 săptămâni de tratament, de 69% (126/183), a fost în general susţinută de datele după 48 săptămâni cu 116/183 (63%) pacienţi cu ARN HIV-1 <50 copii/ml (ITT-E,algoritm Snapshot). Când au fost excluşi pacienţii care au întrerupt tratamentul datorită lipsei de eficacitate şi la cei la care s-au constatat abateri majore de la protocol (administrarea unei doze incorecte de dolutegravir, administrarea concomitentă de medicaţie interzisă), mai exact, 'populaţia cu Rezultat Virusologic (RV)', rata corespunzătoare de răspuns a fost de 75% (120/161, săptămâna 24) şi 69%(111/160, săptămâna 48).

Răspunsul a fost mai scăzut atunci când mutația Q148 era prezentă şi la momentul inițial și în special, în prezența unui număr ≥ 2 de mutații secundare, Tabelul 7. Scorul de sensibilitate generală (SSG) a tratamentului de fond optimizat (TFO) nu a fost asociat nici cu răspunsul din săptămâna 24, nici cu răspunsul din săptămâna 48.

Tabelul 7. Răspunsul în funcţie de rezistența observată la momentul inițial, VIKING-3, Populația RV (ARN HIV-1 <50 c/ml, algoritm instantaneu)

	Săptămâna 24 (N=161)					**Săptămâna 48 (N=160)**
Grup mutaţii IN derivate	**SSG=0**	**SSG=1**	**SSG=2**	**SSG>2**	**Total**	**Total**
Fără mutaţii primare IN[1]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutaţii primare altele decât Q148H/K/R[2]	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Mutaţii secundare Q148 + 1[3]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Mutaţii secundare Q148 +≥2[3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

[1] Dovezi în istoricul pacientului sau fenotipice doar în privinţa rezistenţei INI.
[2] N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
SSG: rezistenţa genotipică şi fenotipică combinată (Evaluare Comparativă Monogram Biosciences)

În cadrul studiului VIKING-3, în baza datelor observate, modificarea medie a numărului de celule T CD4 + faţă de valoarea iniţială a fost de 61 celule/mm^3 în săptămâna 24 şi 100 celule/mm^3 în săptămâna 48.

În cadrul studiului dublu-orb, controlat cu placebo (ING116529) VIKING-4, 30 de adulţi infectaţi cu HIV-1, expuşi anterior la ART, cu rezistenţă genotipică primară la INI la Screening au fost randomizati pentru a li se administra, fie 50 mg de dolutegravir de două ori pe zi, fie placebo, cu schema terapeutica curentă eşuată timp de 7 zile, urmată de o fază deschisă, în cursul căreia tuturor subiecților li s-a administrat dolutegravir.
La momentul iniţial, vârsta medie a pacienţilor era de 49 ani, 20% erau femei, 58% nu aparţineau rasei albe şi 23% prezentau coinfectare cu hepatită B şi/sau C. Valoarea iniţială medie a celulelor CD4+ a fost de 160 celule/mm^3, durata medie a tratamentului anterior cu ART a fost de 13 ani şi 63% erau CDC Clasă C. Pacienții au prezentat la momentul iniţial rezistenţă multi clasă ART: 80% prezentau ≥2 INRT, 73% ≥1 NINRT, şi 67% ≥2 mutaţii majore IP; 83% prezentau virus non-R5. La momentul iniţial şaisprezece dintre cei 30 pacienți (53%) prezentau virus Q148. Criteriul final principal de evaluare din ziua 8 a arătat că tratamentul cu dolutegravir 50 mg administrat de două ori pe zi a fost superior comparativ cu placebo, cu o diferență de tratament medie ajustată pentru modificarea față de momentul inițial a ARN HIV-1 plasmatic de -1,2 $\log_{10}$ copii/ml (IÎ 95 % -1,5 – -

$0,8\log_{10}$ copii/ml, $p < 0,001$). Răspunsurile din ziua 8 în acest studiu placebo controlat, au fost în totalitate în linie cu cele observate în studiul VIKING-3 (necontrolat placebo) incluzând la momentul iniţial categoriile de rezistenţă la integrază. La săptămâna 48, 12/30 (40%) pacienții au prezentat ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml (ITT-E, algoritm tip Snapshot).

În cadrul unei analize combinate a VIKING-3 şi VIKING-4 (n=186, populaţie VO), proporţia subiecţilor cu ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml la Săptămâna 48 a fost de 123/186 (66%). Proporţia subiecţilor cu ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml a fost de 96/126 (76%) pentru mutaţii No Q148, 22/41 (54%) pentru Q148+1 şi 5/19 (26%) pentru mutaţii secundare Q148+≥2.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu clinic de fază I/II deschis, multicentric, cu durata de 48 de săptămâni, aflat în derulare (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranţa, tolerabilitatea şi eficacitatea dolutegravir comprimate filmate şi comprimate dispersabile după administrarea o dată pe zi au fost evaluate în cadrul unor scheme terapeutice combinate la subiecţi infectaţi cu HIV-1 sugari, copii şi adolescenţi cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani, majoritatea trataţi anterior.

Rezultatele privind eficacitatea (tabelul 8) includ participanţi trataţi cu dozele recomandate de comprimate filmate sau de comprimate dispersabile administrate o dată pe zi.

Tabelul 8. Activitatea antivirală şi imunologică până în săptămâna 24 şi săptămâna 48 la pacienţi copii şi adolescenţi

	Săptămâna 24 N=75		**Săptămâna 48 N=66**	
	n/N	**% (IÎ 95%)**	**n/N**	**% (IÎ 95%)**
Proporţia participanţilor cu ARN HIV <50 c/ml[a, b]	42/75	56 (44,1 - 67,5)	43/66	65,2 (52,4 – 76,5)
Proporţia participanţilor cu ARN HIV <400 c/ml[b]	62/75	82,7 (72,2 - 90,4)	53/66	80,3 (68,7 – 89,1)
	Median (n)	**(C1, C3)**	**Median (n)**	**(C1, C3)**
Modificarea faţă de valorile iniţiale a numărului de celule CD4+ (celule/mm^3)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Modificarea faţă de valorile iniţale a procentului de celule CD4+	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)

C1, C3= Prima şi, respectiv, a treia cuartilă.

[a] Rezultatele constând în valori <200 c/ml în urma testării ARN HIV-1 folosind o limită inferioară de detecţie (low level of detection, LLOD) de 200 c/ml au fost cenzurate la >50 c/ml în cadrul acestei analize

[b] În cadrul analizelor s-a utilizat algoritmul snapshot

Dintre participanţii cu eşec virusologic, la 5/36 a apărut substituţia G118R a integrazei. Dintre aceştia cinci, 4 participanţi au prezentat următoarele substituţii suplimentare ale integrazei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip. Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Dolutegravir Teva la copii şi adolescenţi cu vârste între 4 săptămâni şi sub 6 ani cu infecție HIV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Nu există date disponibile privind utilizarea dolutegravir plus lamivudină ca schemă combinată de tratament la copii şi adolescenţi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica dolutegravir este similară la subiecții sănătoși și cei infectaţi cu HIV. Variabilitatea farmacocinetică a dolutegravir este redusă până la moderată. În studiile de Faza I la subiecți sănătoși, valoarea interindividuală a CVb % pentru ASC și C_{max} au variat de la ~ 20 la 40% și Cτ de la 30-65 % în toate studiile. Variabilitatea interindividuală a profilului farmacocinetic a dolutegravirului a fost mai mare la pacienții infectați cu HIV decât la subiecții sănătoși. Variabilitatea intraindividuală (CVw %) este mai mică decât variabilitatea interindividuală.

Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile nu sunt echivalente ca biodisponibilitate. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor dispersabile este de aproximativ 1,6 ori mai mare decât a comprimatelor filmate. Prin urmare, o doză de dolutegravir de 50 mg administrată sub formă de comprimat(e) filmat(e) va conferi o expunere similară cu cea a unei doze de dolutegravir de 30 mg, administrată sub forma a şase comprimate dispersabile de 5 mg. În mod similar, o doză de dolutegravir de 40 mg administrată sub forma a patru comprimate filmate de 10 mg va asigura o expunere comparabilă cu a unei doze de dolutegravir de 25 mg administrată sub forma a cinci comprimate dispersabile de 5 mg.

Absorbție

Dolutegravir este absorbit rapid după administrare pe cale orală, cu un T_{max} mediu de 1 până la 3 ore după administrarea dozei sub formă de comprimate filmate sau comprimate dispersabile.

Alimentele au crescut gradul de absorbţie și au încetinit rata de absorbție a dolutegravir. Biodisponibilitatea dolutegravir depinde de conținutul meselor: mesele cu conţinut lipidic redus, moderat și ridicat au crescut $ASC_{(0-\infty)}$ dolutegravir cu 33%, 41%, și respectiv 66%, au prelungit C_{max} cu 46%, 52%, și respectiv 67%, şi au prelungit T_{max} la 3, 4 și, respectiv, 5 ore de la 2 ore în condiții de repaus alimentar pentru comprimatul filmat. Aceste creșteri pot fi semnificative clinic în prezenţa rezistenţei la anumiţi inhibitori de integrază. Prin urmare, se recomandă administrarea Dolutegravir Teva împreună cu alimente la pacienţii infectaţi cu HIV cu rezistenţă la clasa de inhibitori de integrază (vezi pct. 4.2).

Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a dolutegravir.

Distribuţie

Conform datelor *in vitro* dolutegravir se leagă în proporţie ridicată (> 99 %) de proteinele plasmatice umane. Volumul aparent de distribuție este de între 17 l şi 20 l la pacienţii infectaţi cu HIV, în baza unei analize farmacocinetice populaţionale. Legarea dolutegravir de proteinele plasmatice se face independent de concentrația de dolutegravir. Raportul concentrației radioactive sanguine și plasmatice totale asociate medicamentului avea o valoare medie între 0,441 şi 0,535, indicând o asociere minimă de radioactivitate cu componentele celulare sanguine. Fracțiunea liberă a dolutegravir în plasmă este crescută în prezenţa unor valori mici ale albuminei serice (< 35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Dolutegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR).
Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. ASC în lichidul cervicovaginal, țesutul cervical și țesutul vaginal erau 6-10% din valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru. ASC în materialul seminal a fost de 7% și 17% în țesutul rectal faţă de valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru.

Metabolizare

Dolutegravir este metabolizat în principal prin glucuronidare via UGT1A1 cu o componentă CYP3A minoră. Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din doză). Cincizeci şi trei la sută din doza orală totală este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează integral sau parţial substanței active neabsorbite sau excreției biliare a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar, pentru a forma compusul părinte în lumenul intestinal. Treizeci și doi la sută din doza orală totală este excretată în urină, reprezentată fiind de glucuronoconjugatul eteric al dolutegravir (18,9% din doza totală), de metabolitul rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

Interacţiuni medicamentoase

În vitro, dolutegravir nu a demonstrat o inhibiţie directă sau inhibiţie slabă (IC50>50 μM) a enzimelor citocromului P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, a uridin difosfat glucuroniltransferază (UGT)1A1 sau UGT2B7 sau a proteinelor transportoare Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de aşteptat ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substrat pentru enzime majore sau proteine transportoare (vezi pct.4.5).

In vitro, dolutegravir nu a fost substrat pentru proteinele transportoare umane OATP 1B1, OATP 1B3 sau OCT 1.

Eliminare

Timpul de înjumătăţire terminal al dolutegravir este de ~14 ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) este de aproximativ 1l/oră la pacienţii infectaţi cu HIV, pe baza unei analize farmacocinetice populaţionale.

Liniaritate/non-liniaritate
Liniaritatea farmacocineticii dolutegravir depinde de doză și formulare. După administrarea orală a medicamentului sub formă de comprimate filmate, în general, dolutegravir a prezentat o farmacocinetică neliniară cu creșteri mai mici decât proporționale cu doza de expunere plasmatică de la 2 la 100 mg; cu toate acestea, creşterea expunerii dolutegravir pare a fi proporțională cu doza de la 25 mg până la 50 mg pentru forma farmaceutică de comprimate filmate. La administrarea unei doze de 50 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi, expunerea pentru 24 de ore aproximativ s-a dublat comparativ cu administrarea dozei de 50 mg sub formă de comprimate filmate o dată pe zi.

Relaţie(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)
Într-un studiu randomizat, de determinare a dozei, subiecţii infectaţi cu HIV-1 care au fost trataţi cu dolutegravir în monoterapie (ING111521) au demonstrat o activitate antivirală rapidă și dependentă de doză, cu scăderi medii ale ARN HIV-1 de 2,5 $\log_{10}$ în ziua 11 pentru doza de 50 mg. Acest răspuns antiviral a fost menținut timp de 3 până la 4 zile după ultima doză din grupul tratat cu 50 mg sub formă de comprimate filmate.

Simulările farmacocinetice/farmacodinamice utilizând date colectate din cadrul studiilor clinice la pacienţi rezistenţi la integrază, sugerează că o creştere a dozei de la 50 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi la 100 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi poate conduce la creşterea eficacităţii dolutegravir la pacienţii cu rezistenţă la integrază şi opţiuni de tratament limitate datorate rezistenţei avansate multi clasă.
Proporţia de respondenţi (ARN HIV-1 <50 c/ml) în săptămâna 24 a fost prevăzută să crească în jur de 4-18% la subiecţii cu mutaţii secundare Q148 +≥ 2 din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Chiar dacă aceste rezultate simulate nu au fost confirmate în cadrul studiilor clinice, această doză crescută poate fi considerată în prezenţa mutaţiilor secundare Q148 +≥ 2 din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I la pacienţii cu opţiuni de tratament limitate per total datorate rezistenţei avansate multi clasă. Nu există date clinice privind siguranţa sau eficacitatea dozei de 100 mg administrate de două ori pe zi sub formă de comprimate filmate. Administrarea concomitentă cu atazanavir determină creşterea marcată a expunerii dolutegravir şi nu trebuie utilizat în combinaţie cu această doză crescută deoarece nu a fost stabilită siguranţa pentru rezultanta expunerii dolutegravirului.

Grupe speciale de pacienți

Copii
Farmacocinetica dolutegravir administrat o dată pe zi sub formă de comprimate filmate şi comprimate dispersabile de dolutegravir la subiecţi infectaţi cu HIV-1 sugari, copii şi adolescenţi cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani au fost evaluate în două studii clinice (P1093/ING112578 şi ODYSSEY/201296) încă în derulare. În tabelul 9 sunt rezumate expunerile plasmatice simulate la starea de echilibru la doze administrate o dată pe zi, bazate pe intervale de greutate corporală.

Tabelul 9. Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai dolutegravir simulaţi după administrarea acestuia în doze o dată pe zi ajustate în funcţie de greutatea corporală la subiecţi copii şi adolescenţi infectaţi cu HIV-1

Interval de greutate (kg)	Forma farmaceutică de dolutegravir[a]	Doză administrată 1 dată pe zi (mg)	Media geometrică a parametrului farmacocinetic (IÎ 90%)		
			C_{max} (µg/ml)	ASC0-24ore (µg*h/ml)	C24ore (ng/ml)
3 până la <6	CD	5	4,02 (2,12;7,96)	49,4 (21,6;115)	1070 (247;3830)
6 până la <10[b]	CD	10	5,90 (3,23;10,9)	67,4 (30,4;151)	1240 (257;4580)
6 până la <10[c]	CD	15	6,67 (3,75;12,1)	68,4 (30,6;154)	964 (158;4150)
10 până la <14	CD	20	6,61 (3,80;11,5)	63,1 (28,9;136)	719 (102;3340)
14 până la <20	CD CF	25 40	7,17 (4,10;12,6) 6,96 (3,83;12,5)	69,5 (32,1;151) 72,6 (33,7;156)	824 (122;3780) 972 (150;4260)
20 până la <25	CD CF	30 50	7,37 (4,24;12,9) 7,43 (4,13;13,3)	72,0 (33,3;156) 78,6 (36,8;171)	881 (137;3960) 1080 (178;4690)
25 până la <30	CF	50	6,74 (3,73;12,1)	71,4 (33,2;154)	997 (162;4250)
30 până la <35	CF	50	6,20 (3,45;11,1)	66,6 (30,5;141)	944 (154;4020)
≥35	CF	50	4,93 (2,66;9,08)	54,0 (24,4;118)	814 (142;3310)
Țintă: Media geometrică				**46 (37-134)**	**995 (697-2260)**

CD=comprimat dispersabil

CF=comprimat filmat

a. Biodisponibilitatea dolutegravir CD este de ~1,6-ori mai mare decât a dolutegravir CF.
b. <vârsta de 6 luni
c. ≥vârsta de 6 luni

În tabelul 10 sunt rezumate expunerile plasmatice simulate la starea de echilibru la doze alternative administrate de două ori pe zi bazate pe intervale de greutate corporală. Comparativ cu administrarea unei doze pe zi, datele simulate pentru doze alternative administrate de două ori pe zi nu au fost confirmate în studii clinice.

Tabelul 10. Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai dolutegravir simulați după administrarea acestuia în doze alternative de două ori pe zi ajustate în funcţie de greutatea corporală la subiecţi copii şi adolescenţi infectaţi cu HIV-1

Interval de greutate (kg)	Forma farmaceutică de dolutegravir[a]	Doză administrată de două ori pe zi (mg)	Media geometrică a parametrului farmacocinetic (IÎ 90%)		
			C_{max} (µg/ml)	ASC0-12ore (µg*h/ml)	C12ore (ng/ml)
6 până la <10[b]	CD	5	4,28 (2,10;9,01)	31,6 (14,6;71,4)	1760 (509;5330)
6 până la <10[c]	CD	10	6,19 (3,15;12,6)	43,6 (19,4;96,9)	2190 (565;6960)
10 până la <14	CD	10	4,40 (2,27;8,68)	30,0 (13,5;66,0)	1400 (351;4480)
14 până la <20	CD	15	5,78 (2,97;11,4)	39,6 (17,6;86,3)	1890 (482;6070)
	CF	20	4,98 (2,55;9,96)	35,9 (16,5;77,4)	1840 (496;5650)
20 până la <25	CD	15	5,01 (2,61;9,99)	34,7 (15,8;76,5)	1690 (455;5360)
	CF	25	5,38 (2,73;10,8)	39,2 (18,1;85,4)	2040 (567;6250)
25 până la <30	CD	15	4,57 (2,37;9,05)	32,0 (14,6;69,1)	1580 (414;4930)
	CF	25	4,93 (2,50;9,85)	35,9 (16,4;77,4)	1910 (530;5760)
30 până la <35	CF	25	4,54 (2,31;9,10)	33,3 (15,3;72,4)	1770 (494;5400)
≥35	CF	25	3,59 (1,76;7,36)	26,8 (12,1;58,3)	1470 (425;4400)

CD=comprimat dispersabil
CF=comprimat filmat
a. Biodisponibilitatea dolutegravir CD este de ~1,6-ori mai mare decât a dolutegravir CF.
b. <vârsta de 6 luni
c. ≥vârsta de 6 luni

Vârstnici
Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravir în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1, a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii dolutegravir.

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir la subiecții cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală
Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravir. Un studiu

al farmacocineticii unei singure doze de 50 mg de dolutegravir sub formă comprimate filmate a fost efectuat la pacienți cu insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/ minut) şi cu grupul martor sănătos corespunzător. Expunerea la dolutegravir a scăzut la aproximativ 40 % la subiecţii cu insuficienţă renală severă. Mecanismul scăderii este necunoscut. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Dolutegravir Teva nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică
Dolutegravir este metabolizat și eliminat în principal de ficat. O doză unică de 50 mg dolutegravir comprimate filmate a fost administrată la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child - Pugh clasa B) și la 8 adulți sănătoși corespunzatori din grupul martor. În timp ce concentraţia plasmatică totală de dolutegravir a fost similară, o creştere de 1,5- 2 ori a fracţiunii nelegate a dolutegravir a fost observată în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică moderată comparativ cu grupul martor. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii Dolutegravir Teva nu a fost studiat.

Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor
Nu există nici o dovadă potrivit căreia polimorfismele comune din enzimele care metabolizează medicamentele ar modifica farmacocinetica dolutegravir într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic. În cadrul unei metaanalize care a folosit probe farmacogenomice colectate în studii clinice la subiecți sănătoși, subiecții cu genotipuri UGT1A1 (n = 7) care conferă o metabolizare lentă a dolutegravir au avut un clearance cu 32% mai mic al dolutegravir și un ASC cu 46% mai mare în comparație cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal prin UGT1A1 (n = 41).

Sex
Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb şi de Faza III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravir.

Rasă
Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb şi de Faza III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravir. Farmacocinetica dolutegravir după administrarea unei singure doze orale la pacienții japonezi este aparent similară cu parametrii observaţi la subiecţii din Vest (SUA).

Infecţia concomitentă cu virusul hepatitei B sau C
Analiza farmacocinetică populaţională a evidenţiat faptul că infecţia concomitentă cu virusul hepatitei C nu a avut nici un efect semnificativ clinic asupra expunerii la dolutegravir. Există date limitate referitoare la pacienții cu infecţie concomitentă cu virusul hepatitei B.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Dolutegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cursul analizelor *in vitro* la bacterii și celule de mamifere (în culturi) şi al testului micronucleic *in vivo* al rozătoarelor. Dolutegravir nu s-a dovedit a fi carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

Dolutegravir nu a afectat fertilitatea masculină sau feminină la șobolani în doze de până la 1000 mg/kg şi zi, doza maximă testată (de 24 de ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC).

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că dolutegravir traversează bariera placentară.

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de șobolan, la doze de până la 1000 mg/kg şi zi, din ziua 6 și până la ziua 17 de gestație nu a provocat toxicitate maternă, efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenitate (de 27 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC).

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de iepure la doze de până la 1000 mg/kg şi zi, din ziua 6

până în ziua 18 de gestație nu a provocat efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenității (de 0,40 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC). La iepuri, toxicitatea maternă (scăderea consumului de alimente, cantități reduse/inexistente de materii fecale/urină, suprimarea creșterii în greutate) a fost observată la 1000 mg/kg (de 0,40 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC).

Într-un studiu de evaluare a toxicității la puii de șobolan, administrarea de dolutegravir a determinat moartea a doi pui înainte de ablactare la doze de 75 mg/kg/zi. Pe durata de tratament anterioară ablactării, creșterea ponderală medie a fost redusă în acest grup, iar scăderea a persistat pe toată durata studiului pentru femele pe durata perioadei post-ablactare. Expunerea sistemică la această doză (conform ASC) la dolutegravir a fost de aproximativ 17-20 de ori mai mare decât la om la nivelul de expunere recomandat la copii și adolescenți. Nu s-au identificat alte organe țintă la pui comparativ cu adulții. În studiul de dezvoltare pre/post-natală la șobolan, valori reduse ale greutății corporale la puiul în creștere au fost observate în timpul alăptării la doze toxice pentru mamă (de aproximativ 27 de ori nivelul de expunere observat la om obținut cu doza maximă recomandată la om).

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de dolutegravir a fost evaluat în studii de toxicitate a dozelor orale repetate la șobolan (până la 26 săptămâni) și la maimuță (până la 38 de săptămâni). Efectul principal al dolutegravir s-a manifestat prin intoleranță gastro-intestinală sau iritații la șobolan și maimuță la doze care generează expuneri sistemice de aproximativ 21 și, respectiv, 0,82 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi , pe baza ASC. Deoarece se consideră că intoleranța gastro-intestinală (GI) se datorează administrării substanței active locale, parametrii mg/kg sau mg/m^2 sunt factori adecvați de determinare a siguranței pentru această toxicitate. Intoleranța GI la maimuțe s-a produs la de 15 de ori doza umană echivalentă mg/kg (pe baza 50 kg umane), precum și de 5 ori doza umană mg/m^2 echivalentă pentru o doză clinică de 50 mg de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului
Manitol (E421)
Celuloză microcristalină
Povidonă K30
Amidonglicolat de sodiu (Tip A)
Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere din OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu cu 30 comprimate filmate sau blistere perforate doze unitare din OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu cu 30 x 1 sau 90 x 1 comprimate filmate.

Flacon alb din PEÎD, cu sistem de închidere prin răsucire, securizat pentru copii, cu capac cu filet din PP albă şi cu recipient cu desicant, conţinând 30 sau 90 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3 Donautal, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

17002/2026/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026