

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dolutegravir Teva 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg sodné soli dolutegraviru odpovídající 50 mg dolutegraviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté, kulaté (průměr 9 mm), bikonvexní, potahované tablety, s vyraženým „50“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dolutegravir Teva je indikován v kombinaci s dalšími antiretroviroty k léčbě dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 14 kg infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dolutegravir Teva má být předepsán lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Dospělí

Pacienti infikovaní HIV-1 bez dokumentované rezistence nebo bez klinického podezření na rezistenci ke třídě inhibitorů integrázy

Doporučená dávka dolutegraviru je 50 mg jednou denně perorálně.

Je-li dolutegravir u této populace podáván s některými léčivými látkami (např. efavirenzem, nevirapinem, kombinací tipranavir/ritonavir nebo rifampicinem), podává se dvakrát denně (viz bod 4.5).

Pacienti infikovaní HIV-1 s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy (dokumentovanou nebo s klinickým podezřením)

Doporučená dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denně.

V přítomnosti dokumentované rezistence, která zahrnuje Q148 + $\geq$ 2 sekundární mutace z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modelování ukazuje, že u pacientů s omezenými možnostmi léčby (méně než 2 léčivé látky) lze vzhledem k pokročilé rezistenci k více třídám zvážit zvýšenou dávku (viz bod 5.2).

Rozhodnutí, zda u těchto pacientů užít dolutegravir, má být provedeno na základě typu rezistence na inhibitory integrázy (viz bod 5.1).

Dospívající ve věku 12 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

U pacientů infikovaných HIV-1 bez rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg jednou denně. Alternativně lze užívat 25 mg dolutegraviru dvakrát denně (viz bod 5.2). Pro doporučení dávky dolutegraviru u dospívajících za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Děti ve věku 6 let až méně než 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 14 kg

U pacientů infikovaných HIV-1 bez rezistence k inhibitorům integrázy se doporučená dávka dolutegraviru stanovuje podle tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka 1 a bod 5.2).

Tabulka 1 Doporučené pediatrické dávky pro potahované tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka
14 až méně než 20	40 mg jednou denně
20 nebo více	50 mg jednou denně

Alternativně lze dávku rovnoměrně rozdělit na 2 dávky, kdy se jedna dávka užívá ráno a druhá dávka se užívá večer (viz tabulka 2 a bod 5.2).

Tabulka 2 Doporučené pediatrické dávky pro potahované tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka
14 až méně než 20	20 mg dvakrát denně
20 nebo více	25 mg dvakrát denně

Pro doporučení dávky dolutegraviru u dětí za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné síly.

Dispergovatelné tablety

Přípravek Dolutegravir Teva je pro pacienty ve věku 6 let a starší a s tělesnou hmotností alespoň 14 kg dostupný ve formě potahovaných tablet. Dolutegravir je rovněž dostupný ve formě dispergovatelných tablet pro pacienty ve věku 4 týdny a starší a s tělesnou hmotností alespoň 3 kg, případně pro pacienty, pro něž nejsou potahované tablety vhodné. Záměna mezi potahovanými a dispergovatelnými tabletami je možná. Biologická dostupnost u potahovaných a dispergovatelných tablet však není srovnatelná, proto nejsou vzájemně zaměnitelné v poměru miligram za miligram (viz bod 5.2). Například doporučená dávka u dospělých je u potahovaných tablet 50 mg, zatímco u dispergovatelných tablet je to 30 mg. Pacienti, kteří přecházejí z potahovaných tablet na dispergovatelné a obráceně, musí dodržovat doporučené dávkování pro konkrétní lékovou formu.

Výnechaná dávka

Vynechá-li pacient dávku přípravku Dolutegravir Teva, má užít Dolutegravir Teva, jakmile je to možné, pokud další dávka není plánována během 4 hodin. Je-li další dávka plánována během 4 hodin, pacient vynechanou dávku neužije a pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu.

Starší pacienti

Pro pacienty ve věku od 65 let jsou o užívání dolutegraviru k dispozici pouze omezené údaje. Není důkaz, že by starší pacienti vyžadovali jinou dávku než mladší dospělí pacienti (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, bez dialýzy) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Pro pacienty na dialýze nejsou údaje dostupné, i když se u této populace neočekávají rozdíly ve farmakokinetice (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávkování. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nejsou dostupné údaje, proto je nutno u těchto pacientů používat dolutegravir s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Dolutegravir je pro děti ve věku 4 týdny a starší a s tělesnou hmotností alespoň 3 kg dostupný ve formě dispergovatelných tablet. Bezpečnost a účinnost dolutegraviru u dětí ve věku do 4 týdnů nebo s tělesnou hmotností menší než 3 kg nebyly dosud stanoveny. V případě přítomnosti rezistence na inhibitory integrázy není pro doporučení dávkování dolutegraviru u dětí a dospívajících dostatek údajů. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Dolutegravir Teva lze užívat buď s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2). Za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy se má přípravek Dolutegravir Teva přednostně užívat s jídlem, aby se zlepšila expozice (zejména u pacientů s mutací Q148) (viz bod 5.2).

Aby se snížilo riziko dušení, nemají pacienti polykat najednou více než jednu tabletu, a pokud je to možné, děti o tělesné hmotnosti od 14 do 20 kg mají přednostně užívat dispergovatelné tablety.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru organických kationtů 2 (OCT2), mimo jiné včetně fampridinu (označovaného také jako dalfampridin; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Význam rezistence ke třídě inhibitorů integrázy

Při rozhodování o použití dolutegraviru za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno vzít v úvahu, že účinnost dolutegraviru je značně snížena u virových kmenů s mutací Q148 a ≥ 2 sekundárními mutacemi ze skupiny G140A/C/S, E138A/K/T a L74I (viz bod 5.1). Do jaké míry

zvyšuje dolutegravir účinnost v přítomnosti takové rezistence ke třídě inhibitorů integrázy, není jisté (viz bod 5.2).

Hypersenzitivní reakce

U dolutegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce charakterizované vyrážkou, změnami zdravotního stavu a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných reakcí jater. Podávání dolutegraviru a dalších suspektních léčivých látek je nutno okamžitě ukončit, jakmile se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivní reakce (zahrnující, ale ne omezené pouze na závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou zvýšením hladin jaterních enzymů, horečku, celkovou malátnost, únavu, myalgii nebo artralгии, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, otok obličeje, eozinofilii, angioedém). Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu. Opožděné ukončení léčby dolutegravirem nebo jinými suspektními léčivými látkami po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující alergické reakci.

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vést k závažnému klinickému stavu nebo zhoršení symptomů. Většinou byly takové reakce pozorovány během prvních několika týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu je nutno vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), doba do nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

U některých pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C bylo na počátku léčby dolutegravirem pozorováno zvýšení jaterních biochemických hodnot konzistentní se syndromem imunitní reaktivace. U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C se doporučuje monitorování jaterních biochemických hodnot. Zvláštní pozornost je nutno při zahájení léčby dolutegravirem u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B věnovat zahájení a udržování účinné léčby hepatitidy B (s ohledem na léčebné postupy) (viz bod 4.8).

Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že užívání dolutegraviru ani žádného jiného antiretrovirotika infekci HIV nevyлéčí a že se u nich stále mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů majících zkušenosti s léčením těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

Lékové interakce

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se vyhnout faktorům, které snižují expozici dolutegraviru. To zahrnuje současné podávání s léčivými přípravky, které snižují expozici dolutegraviru [např. s antacidy obsahujícími hořčík/hliník, doplňky železa a vápníku, multivitaminy a indukujícími látkami, etravirem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), tipranavirem/ritonavirem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou a některými antiepileptiky] (viz bod 4.5).

Přípravek Dolutegravir Teva lze užívat s jídlem současně s doplňky stravy a multivitaminy obsahujícími vápník, železo nebo hořčík. Pokud je přípravek Dolutegravir Teva podáván nalačno, doporučuje se užívat doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík 2 hodiny po nebo 6 hodin před podáním přípravku Dolutegravir Teva (viz bod 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě dolutegravirem důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) stupně 3a, tj. 45–59 ml/min] zvýšit riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. O snížení dávky metforminu je nutno vážně uvažovat.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, bisfosfonátů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů a tělesné hmotnosti existuje v některých případech důkaz souvislosti s léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedená doporučení pro léčbu infekce HIV. Poruchy metabolismu lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pomocné látky

Přípravek Dolutegravir Teva obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných látek na farmakokinetiku dolutegraviru

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se vyhnout všem faktorům, které snižují expozici dolutegraviru.

Dolutegravir je vylučován zejména metabolismem zprostředkovaným UGT1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp a BCRP, proto léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy, mohou snižovat koncentrace dolutegraviru v plazmě a snižovat jeho terapeutický účinek (viz tabulka 3). Současné podávání dolutegraviru a dalších léčivých přípravků, které inhibují tyto enzymy, může zvýšit koncentraci dolutegraviru v plazmě (viz tabulka 3).

Absorpce dolutegraviru je snížena některými antacidy (viz tabulka 3).

Účinek dolutegraviru na farmakokinetiku jiných látek

Dolutegravir neměl *in vivo* vliv na midazolam, test CYP3A4. Na základě *in vivo* a/nebo *in vitro* údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportéry, jako CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (další informace viz bod 5.2).

Dolutegravir inhiboval *in vitro* renální transportér organických kationtů 2 (OCT2) a transportér vylučování léčiv a toxinů (MATE) 1. U pacientů bylo *in vivo* pozorováno 10–14% snížení clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na transportu OCT2 a MATE-1). *In vivo* může dolutegravir

zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, u nichž je exkrece závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridin [také známý jako dalfampridin], metformin) (viz tabulka 3).

In vitro inhiboval dolutegravir renální transportéry vychytávání, transportéry organických aniontů (OAT1 a OAT3). Na základě nedostatku účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je *in vivo* inhibice OAT1 nepravděpodobná. Inhibice OAT3 *in vivo* nebyla studována. Dolutegravir může zvyšovat koncentrace v plazmě léčivých přípravků, jejichž exkrece je závislá na OAT3.

Zjištěné a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a dalšími neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegravirem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C_{max}“, koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C_τ“).

Tabulka 3 Lékové interakce

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Antivirotika proti HIV-1		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižoval koncentraci dolutegraviru v plazmě. Doporučená dávka dolutegraviru je u dospělých pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Dolutegravir u pacientů rezistentních na INI se nemá užívat spolu s etravirem bez současného podávání atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru nebo lopinaviru/ritonaviru (viz dále v tabulce).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 %	Není nutná úprava dávky.

	DRV ↔ RTV ↔	
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Při současném podávání s efavirenzem je doporučena dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují efavirenz (viz bod 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno; vzhledem k indukci se očekává podobné snížení expozice, jaké bylo pozorováno u efavirenu)	Při současném podávání s nevirapinem je doporučena dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují nevirapin (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky. Dolutegravir Teva se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 50 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 %	Není nutná úprava dávky. Dolutegravir Teva se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách

	Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	vyšších než 50 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Tipranavir/ritonavir (TPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Při současném podávání s tipranavirem/ritonavirem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy není nutná úprava dávky. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Není nutná úprava dávky.
Jiná antivirotika		
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nemění koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nemění koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
Další látky		
<i>Blokátor draslíkových kanálů</i>		
Fampridin (také známý jako dalfampridin)	Fampridin ↑	Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání

		fampridinu s dolutegravirem je kontraindikováno.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Doporučená dávka dolutegraviru při současném podávání s karbamazepinem je u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiný přípravek než karbamazepin.
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	Doporučená dávka dolutegraviru u dospělých při současném podávání s těmito induktory enzymů je 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiná kombinace nezahrnující induktory enzymů.
<i>Azolová antimykotika</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (nebylo studováno)	Není nutná úprava dávky. Na základě údajů od jiných inhibitorů CYP3A4 se neočekává výrazné zvýšení.
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	Doporučená dávka dolutegraviru u dospělých při současném podávání s třezalkou tečkovanou je 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiný přípravek než třezalka tečkovaná.
<i>Antacida a doplňky</i>		
Antacida obsahující hořčík/hliník	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník se mají užívat s dostatečným časovým odstupem od podání dolutegraviru (alespoň 2 hodiny po jeho podání nebo 6 hodin před ním).
Suplementace vápníkem	Dolutegravir ↓	

(podání nalačno)	AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	- Při užívání s jídlem lze přípravek Dolutegravir Teva a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat současně. - Pokud se přípravek Dolutegravir Teva užívá nalačno, mají se takové doplňky užívat minimálně 2 hodiny po nebo 6 hodin před užitím přípravku Dolutegravir Teva. Uvedené snížení expozice dolutegraviru bylo pozorováno při užívání dolutegraviru a těchto doplňků stravy nalačno. Při podání s jídlem byly změny v expozici po příjmu spolu s doplňky vápníku nebo železa modifikovány účinkem jídla, které byly podobné expozici dosažené u dolutegraviru podávaného nalačno.
Suplementace železem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík) (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Kortikosteroidy		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
Antidiabetika		
Metformin	Metformin ↑ Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4).
Antimykobakteriální léčiva		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je při současném podávání s rifampicinem doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických

		pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinací vyhnout (viz bod 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický účinek na luteinizační hormon (LH), folikulostimulační hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s dolutegravirem není nutná úprava dávky.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Není nutná úprava dávky ani jedné z látek.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Dolutegravir Teva lze v těhotenství podávat, pokud je to klinicky indikováno.

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu.

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegraviru.

Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5-1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

Údaje ze studie Tsepamo nevykazují žádný významný rozdíl v prevalenci defektů neurální trubice (0,11 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 9 400 expozic) ve srovnání s těmi, které dostávaly antiretrovirovou léčbu bez dolutegraviru při početí (0,11 %) nebo ve srovnání se ženami neinfikovanými virem HIV (0,07 %).

Údaje ze studie Eswatini ukazují stejnou prevalenci defektů neurální trubice (0,08 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 4 800 expozic), jako měly děti žen neinfikovaných virem HIV (0,08 %).

Údaje analyzované z antiretrovirového registru těhotných (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) u více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru dolutegravirem nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad ve srovnání se základní mírou výskytu nebo u žen infikovaných virem HIV.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje včetně defektů neurální trubice (viz bod 5.3).

Dolutegravir prostupuje lidskou placentou. U těhotných žen infikovaných HIV byl medián koncentrace dolutegraviru v pupečníku plodu přibližně 1,3násobně vyšší než periferní plazmatická koncentrace u matky.

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence nejsou dostatečné.

Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do lidského mateřského mléka (prokázaný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). Informace o účincích dolutegraviru na kojené novorozence/děti nejsou dostatečné.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné údaje o vlivu dolutegraviru na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech naznačují, že dolutegravir nemá na samčí nebo samičí fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno informovat, že během užívání dolutegraviru byly hlášeny závratě. Při zvažování pacientovy schopnosti řídit a obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků dolutegraviru.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem pozorovaným u jednotlivých pacientů byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné účinky na játra (viz bod 4.4). Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v souvislosti s léčbou byly nauzea (13 %), průjem (18 %) a bolest hlavy (13 %).

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly pravděpodobně spojeny s léčbou dolutegravirem, jsou uvedeny podle orgánových systémů, orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Frekvence je definována jako

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Sideroblastická anémie ¹
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita (viz bod 4.4)
	Méně časté	Syndrom imunitní reaktivity (viz bod 4.4) ²
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
	Časté	Abnormální sny
	Časté	Deprese
	Časté	Úzkost
	Méně časté	Panická ataka
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky*, pokus o sebevraždu* * zejména u pacientů s depresí nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze
	Vzácné	Dokonaná sebevražda* * zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Průjem
	Časté	Zvracení
	Časté	Flatulence
	Časté	Bolest horní poloviny břicha
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Břišní diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST)
	Méně časté	Hepatitida
	Vzácné	Akutní selhání jater, zvýšení hladiny bilirubinu ³
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka
	Časté	Svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Artralgie
	Méně časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení tělesné hmotnosti

¹ U režimů obsahujících dolutegravir byla hlášena reverzibilní sideroblastická anémie. Podíl dolutegraviru na těchto případech není objasněn.

² viz níže v popisu vybraných nežádoucích účinků

³ v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní abnormality

Během prvního týdne léčby dolutegravirem se vyskytla zvýšení hladiny kreatininu v séru a přetrvávala stabilní po 48 týdnů. Po 48 týdnech léčby byla pozorována průměrná změna od počátečního stavu o 9,96 $\mu\text{mol/l}$. Zvýšení hladiny kreatininu bylo srovnatelné u různých základních režimů. Tyto změny se nepovažují za klinicky významné, protože nereflktují změnu rozsahu glomerulární filtrace.

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

Do studií fáze III bylo povoleno zahrnout pacienty se současnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C za předpokladu, že jejich počáteční jaterní testy nepřesáhly 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Celkově byl profil bezpečnosti u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů bez současné infekce virem hepatitidy B a/nebo C, ačkoli ve všech skupinách léčby byly hodnoty abnormalit AST a ALT vyšší v podskupinách s hepatitidou B a/nebo C. U některých jedinců při zahájení léčby dolutegravirem současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C, zejména u takových, kde byla ukončena léčba hepatitidy B, bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů konzistentní se syndromem imunitní reaktivace (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se mohou objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba nástupu je však variabilnější a tyto stavy se mohou vyskytnout mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě údajů z probíhajících studií P1093 (ING112578) a ODYSSEY (201296) se 172 kojenci, dětmi a dospívajícími (ve věku 4 týdnů až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 3 kg), kterým byly podávány doporučené dávky ve formě potahovaných tablet nebo dispergovatelných tablet jednou denně, nebyly zaznamenány další nežádoucí účinky kromě nežádoucích účinků hlášených u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

S předávkováním dolutegravirem je v současnosti omezená zkušenost.

Omezená zkušenost s jednorázovými vyššími dávkami (do 250 mg u zdravých dobrovolníků) neukázala žádné specifické známky nebo příznaky kromě stavů uvedených jako nežádoucí účinky.

Další opatření mají být zavedena podle klinického stavu nebo doporučení národního toxikologického střediska, je-li k dispozici. Neexistuje specifická léčba předávkování dolutegravirem. Dojde-li k předávkování, má být nasazena podpůrná léčba s odpovídajícím monitorováním, pokud to stav vyžaduje. Vzhledem k tomu, že se dolutegravir vysoce váže na bílkoviny v plazmě, není pravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AJ03

Mechanismus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferového kroku integrace retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), který je nezbytný pro replikační cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

IC₅₀ pro dolutegravir v různých laboratorních kmenech byla 0,5 nmol za použití PBMC a za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné IC₅₀ byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota IC₅₀ 0,2 nmol (rozmezí 0,02–2,14). Průměrná IC₅₀ u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozmezí 0,09–0,61).

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

U dolutegraviru a dalších testovaných antiretrovirotik – stavudinu, efavirenzu, nevirapinu, lopinaviru, amprenaviru, enfuvirtidu, maraviroku a raltegraviru, nebyly *in vitro* pozorovány antagonistické účinky. Nebyly také pozorovány antagonistické vlivy dolutegraviru a adefoviru, ribavirin neměl významný vliv na účinnost dolutegraviru.

Účinky lidského séra

Ve 100% lidském séru byla průměrná bílkovinná změna 75násobná, což vedlo k hodnotě IC₉₀ upravené pro bílkoviny 0,064 µg/ml.

Rezistence

Rezistence in vitro

Pro zhodnocení rezistence *in vitro* se užívalo sériové pasážování. Během 112denního pasážování laboratorních kmenů HIV-1 IIIB se vybrané mutace objevovaly pomalu se substitucí na pozicích S153Y a F, což vedlo k maximálně násobné změně citlivosti 4 (rozmezí 2–4). Tyto mutace nebyly selektovány u pacientů léčených dolutegravirem v klinických studiích. Při použití kmene NL432 byly selektovány mutace E92Q (FC 3) a G193E (také FC 3). Mutace E92Q byla selektována u pacientů

lčených dolutegravirem s preexistující rezistencí k raltegraviru (uvedeno jako sekundární mutace u dolutegraviru).

V dalších selekčních pokusech za použití klinických izolátů subtypu B byla u všech 5 izolátů (od 20 týdnů dále) pozorována mutace R263K. U subtypu C (n = 2) a A/G (n = 2) izolátů byla selektována integrázová substituce R263K u 1 izolátu a G118R u 2 izolátů. R263K byla v klinickém programu hlášena od dvou již dříve antiretroviroky lčených, INI dosud nelčených jednotlivých pacientů se subtypy B a C, avšak bez vlivu na citlivost k dolutegraviru *in vitro*. G118R snižuje citlivost k dolutegraviru při cílené mutagenezi (FC 10), nebyla však detekována u pacientů dostávajících dolutegravir v programu fáze III.

Primární mutace u raltegraviru/elvitegraviru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q a T66I) neovlivňují jako jednotlivé mutace *in vitro* citlivost k dolutegraviru. Jsou-li v experimentu při cílené mutagenezi k těmto primárním mutacím přidány mutace uvedené jako sekundární mutace spojené s inhibitory integrázy (u raltegraviru/elvitegraviru), je citlivost dolutegraviru stále nezměněna (FC < 2 proti divokému typu virů), s výjimkou případu mutací Q148, kde je v kombinacích s určitými sekundárními mutacemi pozorována FC 5–10 nebo vyšší. Vliv mutace Q148 (H/R/K) byl ověřen také pokusy s pasážováním kmenů s cílenou mutagenezí. V sériovém pasážování s kmenem NL432 začínajícím s pasážováním kmenů s cílenou mutací N155H nebo E92Q nebyla pozorována další selekce rezistence (FC nezměněna, přibližně 1). Naproti tomu při zahájení s kmeny obsahujícími mutaci Q148H (FC 1) byly pozorovány různé sekundární mutace s následným zvýšením FC na hodnoty >10.

Klinicky relevantní hodnota fenotypové hranice (cut-off FC vs. divoký typ viru) nebyla stanovena; genotypová rezistence byla lepším parametrem pro predikci výstupu.

Sedm set pět izolátů rezistentních k raltegraviru izolovaných od pacientů lčených raltegravirem bylo analyzováno na citlivost k dolutegraviru. Dolutegravir má FC nižší nebo rovnou 10 u 94 % ze 705 klinických izolátů.

Rezistence in vivo

U dříve nelčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve fázích IIb a III nebyl pozorován vývoj rezistence ke skupině integrázy nebo k NRTI (n = 1 118, sledování 48–96 týdnů).

U pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni třídou inhibitorů integrázy (studie SAILING), byly pozorovány substituce inhibitoru integrázy u 4/354 pacientů (sledování po 48 týdnů) lčených dolutegravirem, v kombinaci se zkoušejícím vybraným základním režimem (BR). Z těchto 4 měli 2 pacienti jedinečnou integrázovou substituci R263K s maximem FC 1,93; 1 pacient měl polymorfní integrázovou substituci V151V/I s maximem FC 0,92 a 1 pacient měl preexistující integrázové mutace a předpokládá se, že byl již dříve lčen inhibitorem integrázy nebo byl při přenosu infikován virem rezistentním k inhibitorům integrázy. Mutace R263K byla selektována také *in vitro* (viz výše).

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy (studie VIKING-3) byly u 32 pacientů s protokolem definovaným virologickým selháním (PDVF) během 24. týdne a s párovanými genotypy (všichni lčeni dolutegravirem 50 mg dvakrát denně + optimalizovaným základním režimem) selektovány následující mutace: 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), N155H (n = 1) a E157E/Q (n = 1). Rezistence k třídě inhibitorů integrázy vzniká během léčby se většinou objevila u pacientů s anamnézou mutace Q148 (na počátku léčby nebo dříve). U pěti dalších pacientů se mezi 24. a 48.

týdnem vyskytlo PDVF a 2 z těchto 5 pacientů měli mutace objevivší se při léčbě. Mutace objevivší se při léčbě nebo směsi pozorovaných mutací byly L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Studie VIKING-4 zkoumala dolutegravir (plus optimalizovanou základní léčbu) u 30 pacientů s primární genotypovou rezistencí k INI ve screeningu. Pozorované mutace vzniklé během léčby byly konzistentní s mutacemi pozorovanými ve studii VIKING-3.

U pediatrických pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni přípravky z třídy inhibitorů integrázy, byly pozorovány substituce inhibitoru integrázy G118R u 5/159 pacientů léčených dolutegravirem v kombinaci se základním režimem vybraným zkoušejícím. Čtyři z těchto pěti účastníků měli následující další substituce spojené s integrázou: L74M, E138E/K, E92E/Q a T66I. U čtyř z 5 účastníků s vyskytující se G118R byly k dispozici fenotypové údaje. FC dolutegraviru (násobná změna ve srovnání s divokým typem viru) u těchto čtyř účastníků byla v rozmezí od 6 do 25násobku.

Účinky na EKG

U dávek překračujících klinickou dávku přibližně trojnásobně nebyly pozorovány relevantní účinky na QTc interval.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dříve neléčení pacienti

Účinnost dolutegraviru u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV je založena na analýze 96týdenních údajů ze dvou randomizovaných mezinárodních dvojité zaslepených aktivně kontrolovaných studií, SPRING-2 (ING113086) a SINGLE (ING114467). To je podpořeno 96týdenními údaji z otevřené randomizované a aktivně kontrolované studie FLAMINGO (ING114915) a dodatečnými údaji z otevřené fáze studie SINGLE až do 144 týdnů.

Pacienti, u nichž selhala předchozí léčba, ale nebyli dosud vystaveni třídě inhibitorů integrázy

V mezinárodní multicentrické dvojité zaslepené studii SAILING (ING111762) bylo randomizováno 719 již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů infikovaných HIV-1. Ti dostávali buď dolutegravir 50 mg jednou denně nebo raltegravir 400 mg dvakrát denně spolu se zkoušejícím vybraným základním režimem sestávajícím až ze 2 látek (včetně alespoň jedné plně účinné látky). Na počátku byl medián věku pacientů 43 let, 32 % bylo žen, 50 % nebylo bělochů, 16 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 46 % bylo CDC třídy C. Všichni pacienti byli rezistentní k alespoň dvěma třídám antiretrovirotik a 49 % pacientů bylo na počátku rezistentních alespoň ke třem třídám antiretrovirotik.

Výsledky ze 48. týdne (včetně výsledků podle klíčových výchozích proměnných) ze studie SAILING jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 Odpověď ve studii SAILING ve 48. týdnu (snapshot algoritmus, < 50 kopií/ml)

	Dolutegravir 50 mg jednou denně + BR n = 354§	RAL 400 mg dvakrát denně + BR n = 361§
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	71 %	64 %
Upravený rozdíl v léčbě†	7,4 % (95% CI: 0,7 %; 14,2 %)	
Bez virologické odpovědi	20 %	28 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích proměnných		

Výchozí virová nálož (kopie/ml)		
≤ 50 000	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
≤ 50 000	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
Výchozí počet CD4+ (buňky/mm³)		
<50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 až <200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 až <350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥350	77/99 (78 %)	71/98 (72 %)
Základní režim		
Genotypové skóre citlivosti* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypové skóre citlivosti* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Užívání DRV v základním režimu		
Bez užití DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
DRV užit s primární PI mutací	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
DRV užit bez primárních PI mutací	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Pohlaví		
Muži	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Ženy	97/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Rasa		
Běloši	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Věk (roky)		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
Subtyp HIV		
Subtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Jiné†	43/57 (75 %)	42/87 (63 %)
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T buněk (buňky/mm ³)	162	153
‡ Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů. § 4 pacienti byli vyloučeni z analýzy účinnosti vzhledem k integritě údajů v jednom studijním místě. * Genotypové skóre citlivosti (GSS) bylo definováno jako celkový počet antiretrovirotik v základním režimu, k nimž virové izoláty pacientů vykazaly na základě testu genotypové rezistence na počátku citlivost. † Jiné subtypy zahrnovaly: komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), všechny ostatní < 10.		

Ve studii SAILING byla virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 48. týdnu v rameni s dolutegravirem (71 %) statisticky superiorní k rameni s raltegravirem (64 %) (p = 0,03).

Léčba selhala kvůli rezistenci na integrázu objevivší se při ní u statisticky méně pacientů s dolutegravirem (4/354, 1 %) než s raltegravirem (17/361, 5 %) (p = 0,03) (detaily viz „Rezistence *in vivo*“ výše).

Pacienti s předchozím selháním léčby, která zahrnovala inhibitor integrázy (a rezistenci ke třídě inhibitorů integrázy)

V multicentrické otevřené jednoramenné studii VIKING-3 (ING112574) dostávali již dříve antiretrovirotiky léčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1 s virologickým selháním a současnou nebo dříve prokázanou rezistencí k raltegraviru a/nebo elvitegraviru dolutegravir 50 mg dvakrát denně spolu se současně selhávajícím základním režimem po 7 dní, avšak s optimalizovaným základním antiretrovirovým režimem od 8. dne. Ve studii bylo zahrnuto 183 pacientů, 133 s INI rezistencí při

screeningu a 50 s pouze dřívějším průkazem rezistence (nikoli při screeningu). Raltegravir/elvitegravir byly součástí selhávajícího režimu u 98/183 pacientů (součástí dříve selhávších léčeb u ostatních). Na počátku byl medián věku pacientů 48 let, 23 % bylo žen, 29 % nebylo bělochů a 20 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C. Medián výchozího počtu CD4+ byl 140 buněk/mm³, medián předchozího podávání antiretrovirotik byl 14 let a 56 % bylo CDC třídy C. Pacienti na počátku vykazovali rezistenci k více třídám antiretrovirotik: 79 % mělo ≥ 2 NRTI, 75 % ≥ 1 NNRTI a 71 % ≥ 2 PI významné mutace; 62 % mělo virus non-R5.

Průměr změny od počátečního stavu v HIV RNA v 8. dni (primární cílový parametr) byl -1,4 log₁₀ kopií/ml (95% CI: -1,3, -1,5 log₁₀, $p < 0,001$). Odpovědi souvisely s charakteristikou mutací přítomných při vstupu do studie, jak je ukázáno v tabulce 9.

Tabulka 9 Virologická odpověď (den 8) po 7 dnech funkční monoterapie, u pacientů s RAL/EVG jako součástí současně selhávajícího režimu, VIKING3

Výchozí parametry	Dolutegravir 50 mg BID n = 88 *		
	n	Průměrná (SD) HIV-1 RNA log ₁₀ c/ml v plazmě	Medián
Odvozená skupina mutace IN na počátku s pokračujícím RAL/EVG			
Jiná primární mutace než Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundární mutace ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥ 2 sekundární mutace ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Z 98 pacientů na RAL/EVG jako části těch, kde selhala léčba, mělo 88 detekovatelné primární INI mutace na počátku studie a v 8. dni výsledky HIV-1 RNA v plazmě pro vyhodnocení. a Zahrnovalo primární mutace IN rezistence N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q. b Sekundární mutace G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

U pacientů bez detekovaných primárních mutací na počátku (n = 60) (tj. RAL/EVG nebyly součástí dosavadní selhávající léčby) bylo v 8. dni snížení virové nálože 1,63 log₁₀.

Po fázi funkční monoterapie měli pacienti možnost znovu optimalizovat základní režim, pokud to bylo možné. Celkový podíl odpovědi během 24 týdnů léčby, 69 % (126/183), byl většinou udržen po 48 týdnů s 116/183 (63 %) pacienty s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (ITT-E, snapshot algoritmus). Po vyloučení pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu neúčinnosti, a pacientů s velkými odchylkami od protokolu (nesprávné dávkování dolutegraviru, užívání nepovolené současné léčby), jmenovitě „populace s virologickým výstupem (VO)“, byly odpovídající podíly 75 % (120/161, ve 24. týdnu) a 69 % (111/160 ve 48. týdnu).

Odpověď byla nižší, byla-li na počátku přítomna mutace Q148, a zejména v přítomnosti ≥ 2 sekundárních mutací, viz tabulka 10. Skóre celkové citlivosti (OSS) optimalizovaného základního režimu nebylo spojeno s odpovědí ve 24. týdnu ani s odpovědí ve 48. týdnu.

Tabulka 10 Odpovědi podle výchozí rezistence, VIKING-3, VO populace (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, snapshot algoritmus)

	Týden 24 (n = 161)					Týden 48 (n = 160)
Skupina odvozené IN mutace	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Celkem	Celkem
Bez primární IN mutace ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primární mutace jiná než Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundární mutace ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundární mutace ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ pouze historický nebo fenotypový průkaz INI rezistence. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q. ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: kombinovaná genotypová a fenotypová rezistence (<i>Monogram Biosciences Net Assessment</i>)						

Medián změny CD4+ T buněk od počátečního stavu u studie VIKING-3 byl na základě pozorovaných údajů ve 24. týdnu 61 buněk/mm³ a ve 48. týdnu 110 buněk/mm³.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii VIKING-4 (ING116529) bylo randomizováno 30 pacientů infikovaných HIV-1, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými, a s primární genotypovou rezistencí k INI ve screeningu tak, že dostávali buď dolutegravir 50 mg dvakrát denně nebo placebo spolu se současně selhávajícím režimem po dobu 7 dní následovaných otevřenou fází, kdy všichni pacienti dostávali dolutegravir. Na počátku byl medián věku pacientů 49 let, 20 % byly ženy, 58 % nebyli běloši a 23 % bylo současně infikováno hepatitidou B a/nebo C. Medián výchozí hodnoty CD4+ byl 160 buněk/mm³, medián doby předchozí ART byl 13 let a 63 % bylo CDC třídy C. Pacienti na počátku léčby vykazovali rezistenci k více třídám ART: 80 % mělo ≥ 2 NRTI, 73 % ≥ 1 NNRTI a 67 % ≥ 2 PI velké mutace; 83 % mělo virus non-R5. Šestnáct ze 30 pacientů (53 %) mělo na počátku virus Q148. Primární výstup v 8. dni ukázal, že dolutegravir 50 mg dvakrát denně byl superiorní oproti placebu s upraveným průměrným rozdílem v léčbě pro změnu plazmatické HIV-1 RNA oproti výchozímu stavu -1,2 log₁₀ kopií/ml (95% CI -1,5 - -0,8 log₁₀ kopií/ml, p < 0,001). Odpovědi v 8. dnu této placebem kontrolované studie byly plně v souladu s odpověďmi pozorovanými ve studii VIKING-3 (která nebyla kontrolovaná placebem), včetně výchozích kategorií integrázové rezistence. Ve 48. týdnu mělo 12/30 (40 %) pacientů HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (ITT-E, snapshot algoritmus).

V kombinované analýze studií VIKING-3 a VIKING-4 (n = 186, VO populace) byl podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu 123/186 (66 %). Podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml byl u pacientů bez mutace Q148 96/126 (76 %), s mutací Q148 + 1 byl 22/41 (54 %) a s mutací Q148 + ≥ 2 sekundární mutace byl 5/19 (26 %).

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a účinnost dolutegraviru ve formě potahovaných tablet a dispergovatelných tablet při podání jednou denně byly hodnoceny v probíhající multicentrické otevřené 48týdenní studii fáze I/II (P1093/ING112578) s kombinovaným režimem u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let, z nichž většina už byla dříve léčena.

Výsledky účinnosti (tabulka 11) zahrnují účastníky, kterým byly podávány doporučené dávky jednou denně buď potahovaných tablet, nebo dispergovatelných tablet.

Tabulka 11 Antivirová a imunologická účinnost léčby u pediatrických pacientů ve 24. a 48. týdnu

	Týden 24 n=75		Týden 48 n=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Podíl účastníků s HIV RNA < 50 kopií/ml ^{a,b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Podíl účastníků s HIV RNA < 400 kopií/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Medián (n)	(Q1; Q3)	Medián (n)	(Q1; Q3)
Změna počtu CD4+ buněk od počátečního stavu (buněk/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Změna počtu CD4+ buněk od počátečního stavu v procentech	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = první, resp. třetí kvartil. ^a Výsledky testů HIV-1 RNA < 200 kopií/ml se spodní hranicí limitu detekce (LLOD) 200 kopií/ml byly v této analýze cenzorovány na > 50 kopií/ml ^b V těchto analýzách byl použit Snapshot algoritmus				

U účastníků s virologickým selháním jich 5/36 získalo substituci inhibitoru integrázy G118R. Čtyři z těchto pěti účastníků měli následující další substituce spojené s integrázou: L74M, E138E/K, E92E/Q a T66I. U čtyř z 5 účastníků s vyskytující se G118R byly k dispozici fenotypové údaje. FC dolutegraviru (násobná změna ve srovnání s divokým typem viru) u těchto čtyř účastníků byla v rozmezí od 6 do 25násobku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s dolutegravirem u pediatrických pacientů ve věku 4 týdny až 6 let s HIV infekcí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Nejsou dostupné žádné údaje o používání dolutegraviru plus lamivudinu jako režimu podávání dvou léčiv pro pediatrické pacienty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dolutegraviru je podobná u zdravých osob a jedinců infikovaných HIV. Variabilita farmakokinetiky dolutegraviru je nízká až střední. Ve studiích fáze I u zdravých dobrovolníků byly CVb% mezi jedinci u AUC a C_{max} mezi ~ 20 až 40 % a u C_t mezi 30 až 65 % ve všech studiích. Variabilita farmakokinetiky dolutegraviru mezi jedinci byla vyšší u jedinců infikovaných HIV oproti zdravým dobrovolníkům. Variabilita u jedné osoby (CVw%) je nižší než variabilita mezi různými jedinci.

Potahované a dispergovatelné tablety nemají stejnou biologickou dostupnost. Relativní biologická dostupnost dispergovatelných tablet je přibližně 1,6násobně vyšší než u potahovaných tablet. Dávka

50 mg dolutegraviru podávaná v potahovaných tabletách vyvolá tudíž podobnou expozici jako 30mg dávka dolutegraviru podávaná ve formě šesti 5mg dispergovatelných tablet. Obdobně 40mg dávka dolutegraviru podávaná jako čtyři 10mg potahované tablety vyvolá expozici srovnatelnou s 25mg dávkou dolutegraviru podávanou ve formě pěti 5mg dispergovatelných tablet.

Absorpce

Dolutegravir se po perorálním podání potahovaných nebo dispergovatelných tablet rychle absorbuje s mediánem T_{max} po podání dávky tablet 1 až 3 hodiny.

Potrava zvyšuje míru a zpomaluje rychlost absorpce dolutegraviru. Biologická dostupnost dolutegraviru závisí na složení potravy: u potahovaných tablet potrava s nízkým obsahem tuku zvyšuje $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru o 33 %, zvyšuje C_{max} o 46 % a prodlužuje T_{max} na 3 hodiny oproti 2 hodinám nalačno; potrava se středním obsahem tuku zvyšuje $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru o 41 %, zvyšuje C_{max} o 52 % a prodlužuje T_{max} na 4 hodiny a potrava s vysokým obsahem tuku zvyšuje $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru o 66 %, zvyšuje C_{max} o 67 % a prodlužuje T_{max} na 5 hodin. Tato zvýšení mohou být klinicky významná v přítomnosti určité rezistence ke třídě inhibitorů integrázy. Proto se u pacientů infikovaných HIV s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy doporučuje užívat dolutegravir s jídlem (viz bod 4.2).

Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena.

Distribuce

Dolutegravir se podle *in vitro* údajů vysoce váže (> 99 %) na bílkoviny v lidské plazmě. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je zdánlivý distribuční objem u pacientů infikovaných HIV 17 l až 20 l. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě není závislá na koncentraci dolutegraviru. Podíly koncentrace celkové radioaktivity v plné krvi a plazmě spojené s léčivem byly mezi 0,441 až 0,535, což ukazuje na minimální spojení radioaktivity s krevními buněčnými komponentami. Volná frakce dolutegraviru v plazmě se zvyšuje při nízkých hladinách sérového albuminu (< 35 g/l), jak bylo pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Dolutegravir je přítomen v mozkomíšním moku (CSF).

Dolutegravir je přítomen v mužském i ženském genitálním traktu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni byly 6–10 % odpovídajících AUC v plazmě v ustáleném stavu. AUC v semeni byla 7 % a v rektální tkáni 17 % odpovídajících AUC v plazmě v ustáleném stavu.

Biotransformace

Dolutegravir je primárně metabolizován glukuronidací prostřednictvím UGT1A1 s nízkým podílem CYP3A. Dolutegravir je hlavní cirkulující složkou v plazmě; eliminace nezměněné léčivé látky ledvinami je nízká (< 1 % dávky). Padesát tři procenta celkové perorální dávky se vyloučí nezměněna stolicí. Není známo, zda je to částečně nebo úplně způsobeno díky neabsorbované léčivé látce nebo díky biliární exkreci glukuronidového konjugátu, který se ve střevním luminu může rozložit na původní látku. Třicet dva procent celkové perorální dávky se vyloučí močí, reprezentováno buď glukuronidem dolutegraviru (18,9 % celkové dávky), N-dealkylovaným metabolitem (3,6 % celkové dávky) a metabolitem vytvořeným oxidací na benzylovém uhlíku (3,0 % celkové dávky).

Lékové interakce

In vitro dolutegravir nevykázal přímou inhibici nebo vykázal jen slabou inhibici ($IC_{50} > 50 \mu\text{mol}$) enzymů cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UGT)1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 nebo MRP4. *In vitro* neindukoval dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

In vitro nebyl dolutegravir substrátem lidského OATP 1B1, OATP 1B3 nebo OCT 1.

Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je u pacientů infikovaných HIV zdánlivá clearance (Cl/F) po perorálním podání přibližně 1 l/hod.

Linearita/nelinearita

Linearita farmakokinetiky dolutegraviru je závislá na dávce a lékové formě. Po perorálním podávání lékové formy potahovaných tablet vykázal dolutegravir obecně nelineární farmakokinetiku s nižšími než na dávce závislými nárůsty plazmatické expozice od 2 do 100 mg; pro lékovou formu potahovaných tablet se však nárůsty expozic dolutegraviru jeví jako úměrné dávce od 25 mg do 50 mg. Při podání 50mg potahované tablety dvakrát denně byla expozice během 24 hodin přibližně dvojnásobná ve srovnání s 50mg potahovanou tabletou jednou denně.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V randomizované studii s různými dávkami se u pacientů infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) dávkou 50 mg prokázala rychlá na dávce závislá antivirová účinnost s průměrným poklesem HIV-1 RNA 2,5 $\log_{10}$ v den 11. Tato antivirová odpověď se ve skupině užívající 50mg potahované tablety udržela po 3 až 4 dny po podání poslední dávky.

PK/PD modelování používající souhrnné údaje z klinických studií u pacientů rezistentních k inhibitorům integrázy ukazuje, že zvýšení dávky z 50mg potahované tablety dvakrát denně na dávku 100 mg ve formě potahovaných tablet dvakrát denně může zvýšit účinnost dolutegraviru u pacientů s integrázovou rezistencí a omezenými možnostmi léčby kvůli pokročilé rezistenci k více třídám. Předpokládá se, že podíl odpovídajících (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 24. týdnu vzroste o 4-18 % u pacientů s Q148 + ≥ 2 sekundárními mutacemi z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Ačkoli tyto simulované výsledky nebyly potvrzeny v klinických studiích, lze tuto vysokou dávku zvážit u pacientů s celkově omezenými možnostmi léčby kvůli rezistenci k více třídám a v přítomnosti Q148 + ≥ 2 sekundárních mutací z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Pro dávkování 100 mg ve formě potahovaných tablet dvakrát denně nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti. Současná léčba atazanavirem významně zvyšuje expozici dolutegraviru, proto se kombinace nemá používat spolu s vysokou dávkou, protože bezpečnost pro výslednou expozici dolutegraviru nebyla stanovena.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika dolutegraviru ve formě potahovaných a dispergovatelných tablet podávaných jednou denně u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let byla hodnocena ve dvou probíhajících studiích (P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Simulované

plazmatické expozice v ustáleném stavu při dávkách podávaných jednou denně podle hmotnostního rozmezí jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 12 Shrnutí simulovaných farmakokinetických parametrů dolutegraviru podávaného jednou denně v dávkách podle hmotnostního rozmezí u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1

Hmotnostní rozmezí (kg)	Forma dávkování dolutegraviru ^a	Dávkování jednou denně (mg)	Farmakokinetický parametr Geometrický průměr (90% CI)		
			C _{max} (μg/ml)	AUC _{0-24h} (μg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 až < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1 070 (247; 3 830)
6 až <10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1 240 (257; 4 580)
6 až <10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4 150)
10 až < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3 340)
14 až < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3 780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4 260)
20 až < 25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3 960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1 080 (178; 4 690)
25 až < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4 250)
30 až < 35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4 020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3 310)
Cíl: geometrický průměr				46 (37–134)	995 (697–2 260)
DT = dispergovatelná tableta FCT = potahovaná tableta ^a Biologická dostupnost dolutegraviru ve formě dispergovatelných tablet činí ~1,6násobek dolutegraviru ve formě potahovaných tablet. ^b věk < 6 měsíců ^c věk ≥ 6 měsíců					

Simulované plazmatické expozice v ustáleném stavu při dávkách podávaných dvakrát denně podle hmotnostního rozmezí jsou shrnuty v tabulce 13. Na rozdíl od dávek podávaných jednou denně se v klinických studiích nepotvrdila simulovaná data pro alternativní dávkování dvakrát denně.

Tabulka 13 Shrnutí simulovaných farmakokinetických parametrů dolutegraviru podávaného dvakrát denně v dávkách podle hmotnostního rozmezí u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1

Hmotnostní rozmezí (kg)			Farmakokinetický parametr Geometrický průměr (90% CI)
-------------------------	--	--	---

	Forma dávkování dolutegraviru^a	Dávkování dvakrát denně (mg)	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-12h} (µg*h/ml)	C_{12h} (ng/ml)
6 až <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1 760 (509; 5 330)
6 až <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2 190 (565; 6 960)
10 až < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1 400 (351; 4 480)
14 až < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1 890 (482; 6 070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1 840 (496; 5 650)
20 až < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1 690 (455; 5 360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2 040 (567; 6 250)
25 až < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1 580 (414; 4 930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1 910 (530; 5 760)
30 až < 35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1 770 (494; 5 400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1 470 (425; 4 400)

DT = dispergovatelná tableta
FCT = potahovaná tableta
^a Biologická dostupnost dolutegraviru ve formě dispergovatelných tablet činí ~1,6násobek dolutegraviru ve formě potahovaných tablet.
^b věk < 6 měsíců
^c věk ≥ 6 měsíců

Starší pacienti

Analýza farmakokinetiky dolutegraviru v populaci s použitím údajů od dospělých infikovaných HIV-1 ukazuje, že věk neměl klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru.

Údaje o farmakokinetice dolutegraviru u osob ve věku > 65 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Renální clearance nezměněné léčivé látky je minoritní cestou vylučování dolutegraviru. Studie farmakokinetiky jedné 50mg dávky dolutegraviru v potahovaných tabletách byla provedena u osob s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) a odpovídajících zdravých kontrol. U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice dolutegraviru snížena o přibližně 40 %. Mechanismus tohoto snížení není znám. U pacientů s poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nepovažuje za nutnou. Dolutegravir nebyl studován u pacientů na dialýze.

Porucha funkce jater

Dolutegravir je primárně metabolizován a vylučován játry. Osmi pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednotlivá dávka 50 mg dolutegraviru ve formě potahovaných tablet. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování

nepovažuje za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku dolutegraviru nebyl studován.

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivo

Není průkaz toho, že by obecný polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivo změnil farmakokinetiku dolutegraviru klinicky významným způsobem. V metaanalýze užívající farmakogenomické vzorky získané v klinických studiích se zdravými dobrovolníky měli jedinci s genotypem UGT1A1 (n = 7) napovídajícím špatnému metabolismu dolutegraviru o 32 % nižší clearance dolutegraviru a o 46 % vyšší AUC ve srovnání s jedinci s genotypem spojeným s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 (n = 41).

Pohlaví

Analýza farmakokinetiky v populaci s použitím sdružených farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázala žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici dolutegraviru.

Rasa

Analýza farmakokinetiky v populaci s použitím sdružených farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázala žádný klinicky významný vliv rasy na expozici dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po jednorázovém perorálním podání Japoncům se při pozorování zdá podobná jako u západní populace (USA).

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

Analýza farmakokinetiky v populaci naznačuje, že současná infekce virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru. Pro osoby se současnou infekcí virem hepatitidy B jsou omezené údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dolutegravir nebyl mutagenní nebo klastogenní při použití *in vitro* testů u bakterií a na kulturách savčích buněk a *in vivo* v mikronukleárním testu na hlodavcích. Dolutegravir nebyl kancerogenní v dlouhodobých studiích na myších a potkanech.

Dolutegravir neovlivňoval samčí nebo samičí fertilitu u potkanů v dávkách až do 1 000 mg/kg/den, což byla nejvyšší testovaná dávka (24násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC).

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat bylo prokázáno, že dolutegravir prostupuje placentou.

Perorální podávání dolutegraviru březím potkanům v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 17. dne gestace nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (27násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC).

Perorální podávání dolutegraviru březím králíkům v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 18. dne gestace nezpůsobilo vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (0,40násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC). U králíků byla při podání dávky 1 000 mg/kg/den (0,40násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC) pozorována maternální toxicita (snížení příjmu potravy, omezená/žádná stolice, omezené/žádné močení, snížený přírůstek tělesné hmotnosti).

Ve studii toxicity u juvenilních potkanů vedlo podání dolutegraviru v dávce 75 mg/kg/den ke dvěma úmrtím před odstavením. Během léčby v období před odstavením byly v této skupině sníženy průměrné přírůstky tělesné hmotnosti a snížení u samic před odstavením přetrvávalo během celé

studie. Systémová expozice této dávce dolutegraviru (na základě AUC) byla ~ 17-20násobně vyšší než u člověka při doporučené pediatrické expozici. U mláďat nebyly ve srovnání s dospělými jedinci identifikovány žádné nové cílové orgány. V pre/postnatální vývojové studii u potkanů bylo v období laktace pozorováno snížení tělesné hmotnosti potomků při toxické dávce pro matku (přibližně 27násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce u člověka).

Vliv prodloužené každodenní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen studiemi toxicity opakovaných perorálních dávek u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním účinkem dolutegraviru byla gastrointestinální nesnášenlivost nebo podráždění u potkanů a opic v dávkách, které poskytují systémové expozice přibližně 21násobné, resp. 0,82násobné, klinickým expozicím 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC. Vzhledem k tomu, že se předpokládá, že důvodem gastrointestinální (GI) nesnášenlivosti je lokální podání léčivé látky, je stanovení v mg/kg nebo mg/m² správným parametrem pro tuto toxicitu. GI nesnášenlivost u opic se vyskytla při 15násobku ekvivalentu dávky v mg/kg pro člověka (na základě jedince s tělesnou hmotností 50 kg) a 5násobku ekvivalentu v mg/m² klinické dávky 50 mg dvakrát denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)

Mikrokrystalická celulóza (E 460i)

Povidon K30

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistry obsahující 30 potahovaných tablet, nebo OPA/Al/PVC//Al perforované jednodávkové blistry obsahující 30x1 nebo 90x1 potahovanou tabletu.

Bílá HDPE šroubovací lahvička s bílým dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a silikagelovou nádobkou obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet. Lahvička obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA 42/197/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 8. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 8. 2026