



Riassunto  
delle caratteristiche del prodotto



## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tivicay 10 mg compresse rivestite con film

Tivicay 25 mg compresse rivestite con film

Tivicay 50 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tivicay 10 mg compresse rivestite con film Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 10 mg di dolutegravir. Tivicay 25 mg compresse rivestite con film Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 25 mg di dolutegravir. Tivicay 50 mg compresse rivestite con film Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir. Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa da 10 mg contiene 1 mg di sodio. Ogni compressa da 25 mg contiene 2 mg di sodio. Ogni compressa da 50 mg contiene 4 mg di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Tivicay 10 mg compresse rivestite con film. Compresse di colore bianco, rotonde, biconvesse di circa 6 mm di diametro con inciso 'SV 572' su un lato e '10' sull'altro lato. Tivicay 25 mg compresse rivestite con film. Compresse di colore giallo paglierino, rotonde, biconvesse di circa 7 mm di diametro con inciso 'SV 572' su un lato e '25' sull'altro lato. Tivicay 50 mg compresse rivestite con film. Compresse di colore giallo, rotonde, biconvesse di circa 9 mm di diametro con inciso 'SV 572' su un lato e '50' sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Tivicay è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con più di 6 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione** Tivicay deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

**Adulti** Pazienti con infezione da HIV-1 senza resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi (documentata o clinicamente sospetta). La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg (una compressa) per via orale una volta al giorno. Dolutegravir deve essere somministrato due volte al giorno in questa popolazione se co-somministrato con alcuni medicinali (ad esempio efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Fare riferimento al paragrafo 4.5.

**Pazienti con infezione da HIV-1 con resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi (documentata o clinicamente sospetta).**

La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg (una compressa) due volte al giorno. In presenza di resistenza documentata che comprende la mutazione Q148 + ≥2 mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, i modelli suggeriscono che può essere preso in considerazione un aumento della dose per i pazienti con limitate opzioni terapeutiche (meno di 2 agenti attivi) a causa della avanzata resistenza a più classi (vedere paragrafo 5.2). La decisione di utilizzare dolutegravir in tali pazienti si deve basare sul meccanismo di resistenza agli inibitori dell'integrasi (vedere paragrafo 5.1).

**Adolescenti a partire dai 12 anni di età** Negli adolescenti (da 12 a meno di 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg) con infezione da HIV-1 senza resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, la dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg una volta al giorno. In presenza di resistenza agli inibitori dell'integrasi, non ci sono dati sufficienti per raccomandare una dose di dolutegravir negli adolescenti.

**Bambini con età compresa tra 6 e meno di 12 anni.** Nei pazienti con infezione da HIV-1 senza resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, la dose raccomandata di dolutegravir nei bambini (dai 6 a meno di 12 anni di età e con peso corporeo di almeno 15 kg) è determinata in base al peso del bambino. In presenza di resistenza agli inibitori dell'integrasi, non ci sono dati sufficienti per raccomandare una dose di dolutegravir nei bambini. Le raccomandazioni sulla dose in base al peso corporeo sono presentate nella Tabella 1.

**Tabella 1** Raccomandazioni sulla dose pediatrica

Peso corporeo (kg)	Dose
da 15 a meno di 20	20 mg una volta al giorno (Assunta come due compresse da 10 mg)
da 20 a meno di 30	25 mg una volta al giorno
da 30 a meno di 40	35 mg una volta al giorno (Assunta come una compressa da 25 mg e una da 10 mg)
40 o più	50 mg una volta al giorno

Deve essere seguita la raccomandazione di dosaggio specifica per la compressa da 10 mg, come riportato nella Tabella 1. Pertanto, la dose di 50 mg una volta al giorno non deve essere somministrata come cinque compresse da 10 mg (vedere paragrafo 5.2).

**Dosi dimenticate** Se il paziente dimentica una dose di Tivicay, il paziente deve prendere Tivicay appena possibile solo se mancano più di 4 ore per la dose successiva prevista. Se la dose successiva prevista è all'interno delle 4 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata ma semplicemente riprendere la dose solita all'ora prevista.

**Anziani** I dati disponibili sull'impiego di dolutegravir nei pazienti di 65 anni di età ed oltre sono limitati. Non vi sono prove che i pazienti anziani richiedano una dose differente rispetto ai pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.2).

**Compromissione renale** Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (CrCl < 30 mL/min, non in dialisi) non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati nei soggetti in dialisi nonostante non siano attese differenze nella farmacocinetica in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

**Compromissione epatica** Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh grado A o B) non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh grado C); pertanto dolutegravir deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2).

**Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di dolutegravir non sono state ancora stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni o di peso inferiore a 15 kg. In presenza di resistenza agli inibitori dell'integrasi, vi sono dati insufficienti per raccomandare una dose di dolutegravir nei bambini e negli adolescenti. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

**Uso orale.** Tivicay può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). In presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, Tivicay deve essere somministrato preferibilmente con il cibo per aumentare l'esposizione (soprattutto nei pazienti con mutazioni Q148) (vedere paragrafo 5.2).

**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con dofetilide (vedere paragrafo 4.5).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

#### Resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi di particolare interesse

La decisione di usare dolutegravir in presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi deve tenere conto del fatto che l'attività di dolutegravir è considerevolmente compromessa per ceppi virali con mutazione Q148 + ≥2 mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (vedere paragrafo 5.1). Non è certo in che misura dolutegravir fornisca efficacia aggiuntiva in presenza di tale resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi (vedere paragrafo 5.2).

#### Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità con dolutegravir caratterizzate da rash, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo incluse gravi reazioni epatiche. Dolutegravir e altri medicinali sospetti devono essere interrotti immediatamente qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitati a, grave rash o rash accompagnato da aumento degli enzimi epatici, febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, eosinofilia, angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche e la bilirubina. Il ritardo nell'interruzione del trattamento con dolutegravir o con altri principi attivi sospetti dopo la comparsa dell'ipersensibilità può dar luogo ad una reazione allergica pericolosa per la vita.

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy - CART*), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Solitamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi indicativi sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento adeguato. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmunitari (come il morbo di Graves) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Un aumento dei valori dei parametri biochimici epatici coerente con la sindrome da riattivazione immunitaria è stato osservato in alcuni pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C all'inizio della terapia con dolutegravir. Si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C.

Nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B si deve porre un'attenzione particolare nell'iniziare o mantenere una terapia efficace contro l'epatite B (riferendosi alle linee guida per il trattamento), quando si inizia una terapia con dolutegravir (vedere paragrafo 4.8).

#### Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere informati che dolutegravir o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto attento controllo clinico da parte del medico con esperienza nel trattamento di queste malattie associate all'HIV.

#### Interazioni farmacologiche

Devono essere evitati i fattori che diminuiscono l'esposizione a dolutegravir in presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi. Questo include la co-somministrazione di medicinali che riducono l'esposizione a dolutegravir (ad esempio antiacidi contenenti magnesio/alluminio, integratori di ferro e calcio, multivitaminici e agenti inducenti, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), tipranavir/ritonavir, rifampicina, Erba di S. Giovanni e alcuni medicinali antiepilettici) (vedere paragrafo 4.5). Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di dolutegravir e metformina usata per mantenere il controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e pertanto è importante monitorare la funzionalità renale quando viene co-somministrata con dolutegravir. Questa combinazione può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a clearance della creatinina [CrCl] 45- 59 mL/min) e un approccio prudente è raccomandato. Una riduzione della dose di metformina deve essere fortemente presa in considerazione.

#### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (incluso l'impiego di corticosteroidi, bifosfonati, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

#### Lamivudina e dolutegravir

Il regime a due farmaci di dolutegravir 50 mg una volta al giorno e lamivudina 300 mg una volta al giorno è stato valutato in due ampi studi randomizzati e in cieco, GEMINI 1 e GEMINI 2 (vedere paragrafo 5.1). Questo regime è appropriato solo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in assenza di resistenza nota o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi o a lamivudina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Effetto di altri agenti sulla farmacocinetica di dolutegravir

Devono essere evitati tutti i fattori che diminuiscono l'esposizione a dolutegravir in presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi. Dolutegravir è eliminato principalmente attraverso la via metabolica mediata da UGT1A1. Dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, e BCRP; pertanto i medicinali che inducono questi enzimi possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir e ridurre l'effetto terapeutico di dolutegravir (vedere Tabella 2). La co-somministrazione di dolutegravir e altri medicinali che inibiscono questi enzimi può aumentare la concentrazione plasmatica di dolutegravir (vedere Tabella 2). L'assorbimento di dolutegravir è ridotto da alcuni agenti antiacidi (vedere Tabella 2).

##### Effetto di dolutegravir sulla farmacocinetica di altri agenti

*In vivo*, dolutegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del CYP3A4. Sulla base di dati *in vivo* e/o *in vitro*, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica dei medicinali che sono substrati di qualsiasi enzima o trasportatore principale come CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (per ulteriori informazioni

vedere paragrafo 5.2).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito il trasportatore renale dei cationi organici di tipo 2 (OCT2) e il trasportatore *multidrug and toxin extrusion transporter* (MATE) 1. *In vivo*, è stata osservata nei pazienti una diminuzione del 10-14% della *clearance* della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 o MATE-1 (ad esempio, dofetilide, metformina) (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.3). *In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori dell'assorbimento renale, i trasportatori degli anioni organici (OAT1) e OAT3. Sulla base della mancanza di effetto sulla farmacocinetica *in vivo* del substrato di OAT tenofovir,

è improbabile l'inibizione *in vivo* di OAT1. L'inibizione di OAT3 non è stata studiata *in vivo*. Dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali la cui escrezione è dipendente da OAT3. Nella Tabella 2 sono elencate le interazioni stabilite e potenziali con medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali selezionati.

#### Tabella delle interazioni

Le interazioni tra dolutegravir e medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 2 (aumento indicato come "↑", diminuzione come "↓", nessun cambiamento come "↔", area sotto la curva della concentrazione verso tempo come "AUC", concentrazione massima osservata come "C<sub>max</sub>", concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come "C<sub>τ</sub>").

**Tabella 2** Interazioni farmacologiche

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>Agenti antivirali HIV-1</b>		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati diminuisce la concentrazione plasmatica di dolutegravir. La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con etravirina senza inibitori della proteasi potenziati. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. Dolutegravir non deve essere usato con etravirina senza co-somministrazione di atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir in pazienti resistenti agli INI (vedere di seguito nella tabella).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (controlli storici) (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. In presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi devono essere considerate associazioni alternative che non includano efavirenz (vedere paragrafo 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (non studiata, è attesa una riduzione nell'esposizione simile a quella osservata con efavirenz a causa dell'induzione)	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con nevirapina. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. In presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi devono essere considerate associazioni alternative che non includano nevirapina (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (controlli storici) (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.  Tivicay non deve essere somministrato a dosi maggiori di 50 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir (vedere paragrafo 5.2) a causa della mancanza di dati.

Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.  Tivicay non deve essere somministrato a dosi maggiori di 50 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir (vedere paragrafo 5.2) a causa della mancanza di dati.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con tipranavir/ritonavir. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. In presenza di resistenza alla classe dell'integrasi, tale combinazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in assenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi. In presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi devono essere considerate associazioni alternative che non includano fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Altri agenti antivirali</b>		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8% Boceprevir ↔ (controlli storici)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir non ha modificato la concentrazione plasmatica di dolutegravir in misura clinicamente rilevante. Dolutegravir non ha modificato la concentrazione plasmatica di daclatasvir. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Altri agenti</b>		
<i>Antiaritmici</i>		
Dofetilide	Dofetilide ↑ (non studiata, potenziale aumento mediante l'inibizione del trasportatore OCT2)	La co-somministrazione di dolutegravir e dofetilide è controindicata a causa di potenziale tossicità che mette a rischio la vita, causata dall'alta concentrazione di dofetilide (vedere paragrafo 4.3).
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con carbamazepina. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. Devono essere impiegate, dove possibile, alternative alla carbamazepina, nei pazienti resistenti agli INI.
Oxcarbamazepina Fenitoina Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (non studiata, diminuzione attesa dovuta all'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con questi induttori metabolici. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. Devono essere usate, dove possibile, combinazioni alternative che non includano questi induttori metabolici, nei pazienti resistenti agli INI.
<i>Agenti azolici e anti-fungini</i>		
Chetoconazolo Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Dolutegravir ↔ (non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sulla base dei dati di altri inibitori del CYP3A4, non è atteso un marcato aumento.

<i>Prodotti erboristici</i>		
Erba di S. Giovanni	Dolutegravir ↓ (non studiata, diminuzione attesa dovuta all'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con l'Erba di S. Giovanni. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. Devono essere usate dove possibile, combinazioni alternative che non includano l'Erba di S. Giovanni, nei pazienti resistenti agli INI.
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacido contenente magnesio/alluminio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Antiacidi contenenti magnesio/alluminio devono essere somministrati ben separati nel tempo dall'assunzione di dolutegravir (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima).
Integratori di calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici devono essere somministrati ben separati nel tempo dall'assunzione di dolutegravir (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima).
Integratori di ferro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	
Multivitaminici	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina	Metformina ↑ Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg una volta al giorno: Metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66%  Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg due volte al giorno: Metformina AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di dolutegravir e metformina per mantenere il controllo della glicemia. Nei pazienti con compromissione renale moderata si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando viene co-somministrata con dolutegravir, a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata dovuta all'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con rifampicina in assenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi. Nei pazienti pediatrici la dose quotidiana in base al peso corporeo deve essere somministrata due volte al giorno. In presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi tale associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir non ha alcun effetto farmacodinamico sull'ormone luteinizzante (LH), sull'ormone follicolo stimolante (FSH) e sul progesterone. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali quando co-somministrati con dolutegravir.
<i>Analgesici</i>		
Metadone	Dolutegravir ↔ Metadone ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi gli agenti.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con dolutegravir. Le donne in età fertile che assumono dolutegravir devono usare misure contraccettive efficaci per tutta la durata del trattamento con questo medicinale.

##### Gravidanza

I dati preliminari di uno studio di sorveglianza hanno suggerito un aumento dell'incidenza di difetti del tubo neurale (0,9 %) nei neonati di madri esposte a dolutegravir al momento del concepimento rispetto alle madri esposte a terapie antiretrovirali non a base di dolutegravir (0,1 %). L'incidenza di difetti del tubo neurale nella popolazione generale varia da 0,5-1 caso ogni 1000 nati vivi (0,05-0,1 %). Poiché i difetti del tubo neurale si verificano entro le prime 4 settimane di sviluppo fetale (a quel momento i tubi neurali sono chiusi), questo rischio potenziale riguarda le donne esposte a dolutegravir al momento del concepimento e all'inizio della gravidanza. A causa del potenziale rischio di difetti del tubo neurale, dolutegravir non deve essere usato durante il primo trimestre, eccetto nei casi in cui non esistono alternative.

Oltre 1000 esiti di esposizione nel secondo e terzo trimestre in donne in gravidanza non mostrano evidenza di aumento del rischio di malformazioni e difetti a livello fetale/neonatale. Tuttavia, poiché il meccanismo attraverso il quale dolutegravir può interferire nella gravidanza umana non è noto, la sicurezza d'uso durante il secondo e terzo trimestre non può essere confermata. Dolutegravir deve essere usato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza solo quando il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto. Negli studi di tossicità riproduttiva animale non sono stati rilevati risultati negativi per lo sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che negli animali dolutegravir attraversa la placenta.

##### Allattamento

Non è noto se dolutegravir venga escreto nel latte materno. I dati di tossicologia disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di dolutegravir nel latte. Nel ratto in allattamento che aveva ricevuto una singola dose orale di 50 mg/kg al giorno 10 dopo il parto, dolutegravir è stato rilevato nel latte in concentrazioni generalmente più alte di quelle nel sangue. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessuna circostanza al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

##### Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di dolutegravir sulla fertilità umana femminile o maschile. Gli studi sull'animale non indicano alcun effetto di dolutegravir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che sono stati riportati capogiri durante il trattamento con dolutegravir. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di dolutegravir deve essere tenuto presente quando viene presa in considerazione la capacità del paziente di guidare o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più grave, osservata in un singolo

paziente, è stata una reazione di ipersensibilità che includeva rash e gravi effetti epatici (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse emergenti durante il trattamento osservate più comunemente sono state nausea (13%), diarrea (18%) e cefalea (13%).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate a dolutegravir sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Tabella 3 Reazioni avverse

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Sindrome da riattivazione immunitaria (vedere paragrafo 4.4)**
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Insomnia
	Comune	Sogni anomali
	Comune	Depressione
	Comune	Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Non comune	Ideazione suicidaria*, tentativo di suicidio* *in particolare nei pazienti con anamnesi pre-esistente di depressione o malattie psichiatriche.
	Comune	Cefalea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Molto comune	Nausea
	Molto comune	Diarrea
	Comune	Vomito
	Comune	Flatulenza
	Comune	Dolore addominale superiore
<b>Patologie epatobiliari</b>	Comune	Dolore addominale
	Comune	Disturbi addominali
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non comune	Epatite
	Raro	Insufficienza epatica acuta
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Rash
	Comune	Prurito
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Non comune	Artralgia
	Non comune	Mialgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	Comune	Aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e/o dell'aspartato aminotransferasi (AST)
	Comune	Aumenti della creatina fosfochinasi (CPK)

\*\*vedere di seguito sotto Descrizione delle reazioni avverse selezionate.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Cambiamenti nei parametri biochimici di laboratorio

Si sono verificati aumenti della creatinina sierica entro la prima settimana di trattamento con dolutegravir che sono poi rimasti stabili per 48 settimane. Un cambiamento medio rispetto al basale di 9,96 µmol/L si è osservato dopo 48 settimane di trattamento. Gli aumenti della creatinina erano confrontabili nei vari regimi di trattamento di base. Tali cambiamenti non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico dal momento che non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

#### Co-infezione con il virus dell'epatite B o C

Negli studi di fase III è stato permesso l'arruolamento dei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C a condizione che i valori dei parametri biochimici epatici al basale non eccedessero di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). Complessivamente, il profilo di sicurezza nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C è risultato simile a quello osservato nei pazienti senza infezione concomitante da virus dell'epatite B o C, sebbene le frequenze delle anomalie delle ALT e AST erano maggiori nel sottogruppo con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C per tutti i gruppi di trattamento. Innalzamenti dei valori dei parametri biochimici epatici consistenti con la sindrome da riattivazione immunitaria sono stati osservati in alcuni soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C all'inizio della terapia con dolutegravir, in particolare in quelli per i quali era stata sospesa la terapia anti epatite B (vedere paragrafo 4.4).

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezione da HIV con grave immunodeficienza quando viene istituita la terapia antiretrovirale combinata (CART), può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmunitari (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Sulla base dei limitati dati disponibili nei bambini e negli adolescenti (da 6 a meno di 18 anni di età e con peso corporeo di almeno 15 kg) non vi sono stati ulteriori tipi di reazioni avverse oltre a quelle osservate nella popolazione adulta.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Al momento esiste un'esperienza limitata sul sovradosaggio di dolutegravir. L'esperienza limitata di singole dosi più alte (fino a 250 mg in soggetti sani) non ha evidenziato alcun sintomo o segno specifico, a parte quelli riportati come reazioni avverse. Ove disponibile, si deve seguire un trattamento come clinicamente indicato o come raccomandato dai centri nazionali anti-veleno. Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di dolutegravir. Se si verifica il sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di supporto con un appropriato monitoraggio se necessario. Poiché dolutegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga eliminato significativamente dalla dialisi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX12.

#### Meccanismo d'azione

Dolutegravir inibisce l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di *strand transfer*

dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

#### Effetti farmacodinamici

##### Attività antivirale in coltura cellulare

L'IC<sub>50</sub> per dolutegravir misurata nei vari ceppi di laboratorio utilizzando cellule della frazione mononucleata del sangue periferico (PBMC) è stata 0,5 nM, mentre quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di IC<sub>50</sub> per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei clades A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O il valore medio di IC<sub>50</sub> è stato di 0,2 nM (intervallo 0,02-2,14). Il valore medio di IC<sub>50</sub> per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (intervallo 0,09-0,61).

##### Attività antivirale in associazione con altri agenti antivirali

Non è stato osservato alcun effetto antagonista con dolutegravir e altri antiretrovirali testati *in vitro*: stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc e raltegravir. Inoltre non è stato osservato alcun effetto antagonista per dolutegravir e adefovir, e la ribavirina non ha avuto alcun effetto evidente sull'attività di dolutegravir.

##### Effetti sul siero umano

Nel siero umano al 100%, la media dello spostamento delle proteine è stata di 75 volte con una conseguente IC<sub>90</sub> proteica aggiustata di 0,064 µg/mL.

#### Resistenza

##### Resistenza in vitro

Il passaggio seriale è usato per studiare l'evoluzione della resistenza *in vitro*. Utilizzando il ceppo di laboratorio HIV-1 IIIIB, durante il passaggio per oltre 112 giorni, le mutazioni selezionate sono comparse lentamente con sostituzioni nella posizione S153Y ed F, con il risultato di variazione massimale nella sensibilità di 4 volte (intervallo 2-4). Negli studi clinici queste mutazioni non sono state selezionate nei pazienti trattati con dolutegravir. Utilizzando il ceppo NL432, sono state selezionate le mutazioni E92Q (*Fold Change* FC 3) e G193E (FC 3). La mutazione E92Q è stata selezionata nei pazienti con resistenza preesistente a raltegravir trattati successivamente con dolutegravir (riportata come mutazione secondaria per dolutegravir). In ulteriori esperimenti di selezione usando isolati clinici del sub tipo B, è stata osservata, in tutti i cinque isolati, la mutazione R263K (dopo 20 settimane e oltre). Negli isolati del sottotipo C (n=2) e A/G (n=2) è stata selezionata in un isolato la sostituzione dell'integrasi R263K, e, in due isolati, la G118R. Nel programma clinico, la mutazione R263K è stata rilevata in due singoli pazienti già trattati con ART, *naïve* agli inibitori dell'integrasi con sottotipi B e C, ma senza effetti sulla sensibilità *in vitro* a dolutegravir. Nei mutanti sito specifici, la G118R riduce la sensibilità a dolutegravir (FC 10), ma non è stata rilevata nei pazienti trattati con dolutegravir nel programma di fase III. Le mutazioni primarie per raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I) non hanno effetto sulla sensibilità *in vitro* di dolutegravir, come singole mutazioni. Quando le mutazioni riportate come mutazioni secondarie associate all'inibitore dell'integrasi (per raltegravir/elvitegravir) si aggiungono a queste mutazioni primarie, in esperimenti con mutanti sito specifici, la sensibilità di dolutegravir rimane ancora invariata (FC <2 *vs* virus *wild type*), con l'eccezione delle mutazioni Q148, in cui è stata osservata una variazione di FC di 5-10 o maggiore, quando combinate con alcune mutazioni secondarie. L'effetto delle mutazioni Q148 (H/R/K) è stato anche verificato negli esperimenti di passaggio con mutanti sito specifici. Nel passaggio seriale con il ceppo NL432, partendo con mutanti sito specifici che presentano N155H o E92Q, non è stata osservata alcuna ulteriore selezione di resistenza (FC immodificato, circa 1). Diversamente, sono state osservate una varietà di mutazioni secondarie con conseguente aumento di FC a valori >10, partendo da mutanti che presentano la mutazione Q148H (FC 1). Il valore di *cut-off* fenotipico clinicamente rilevante (FC *vs* virus *wild type*) non è stato determinato; il miglior fattore predittivo di *outcome* è stata



la resistenza genotipica. Sono stati analizzati per la sensibilità a dolutegravir, 705 isolati resistenti a raltegravir provenienti da pazienti trattati con raltegravir. Con dolutegravir si osserva un valore di FC minore o uguale a 10 verso il 94% dei 705 isolati clinici.

#### Resistenza in vivo

Negli studi di fase IIb e di fase III, nei pazienti non trattati in precedenza che assumevano dolutegravir + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), non si è osservato alcun sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI (n=1.118, follow-up di 48-96 settimane). Nei pazienti non trattati in precedenza che ricevevano dolutegravir + lamivudina negli studi GEMINI fino alla settimana 48 (n = 716), non è stato osservato alcuno sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI. Nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici, ma naïve alla classe dell'integrasi (studio SAILING), sono state osservate sostituzioni dell'inibitore dell'integrasi in 4/354 pazienti (follow-up 48 settimane) trattati con dolutegravir, che veniva somministrato in associazione con una terapia di base scelta dallo sperimentatore. Di questi 4, due soggetti avevano avuto un'unica sostituzione dell'integrasi R263K, con un valore massimo di FC di 1,93, un soggetto aveva avuto una sostituzione polimorfa dell'integrasi V151V/I, con un valore massimo di FC 0,92 e un soggetto aveva avuto mutazioni dell'integrasi preesistenti e si è ipotizzato che sia stato trattato in precedenza con inibitore dell'integrasi o che sia stato infettato per trasmissione con virus resistenti all'integrasi. La mutazione R263K è stata selezionata anche *in vitro* (vedere sopra). In presenza di resistenza alla classe dell'integrasi (studio VIKING-3) sono state selezionate le seguenti mutazioni in 32 pazienti con fallimento virologico definito dal protocollo (*protocol defined virological failure* PDVF) fino alla 24<sup>a</sup> settimana e con genotipi accoppiati (tutti trattati con dolutegravir 50 mg due volte al giorno + terapia di base ottimizzata): 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) e E157E/Q (n=1). La resistenza all'integrasi emergente con il trattamento si evidenziava tipicamente nei pazienti con una storia di mutazione Q148 (al basale o storico). Altri cinque soggetti sono andati incontro a PDVF tra la 24<sup>a</sup> e la 48<sup>a</sup> settimana e 2 di questi 5 avevano mutazioni emergenti con il trattamento. Le mutazioni emergenti con il trattamento o l'insieme di mutazioni osservate sono state L74I (n=1), N155H (n=2). Lo studio

VIKING-4 ha valutato dolutegravir (più terapia di base ottimizzata) in soggetti con resistenza genotipica primaria agli INI allo Screening, in 30 soggetti. Le mutazioni emergenti osservate con il trattamento erano consistenti con quelle osservate nello studio VIKING-3.

#### Effetti sull'elettrocardiogramma

Nessun effetto rilevante è stato osservato sull'intervallo QTc con dosi eccedenti di circa tre volte il dosaggio clinico.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Pazienti non trattati in precedenza

L'efficacia di dolutegravir nei soggetti con infezione da HIV, naïve alla terapia è basata sull'analisi dei dati a 96 settimane di due studi randomizzati, internazionali, in doppio cieco, con controllo attivo, SPRING-2 (ING113086) e SINGLE (ING114467). Ciò è supportato dai dati a 96 settimane di uno studio in aperto, randomizzato e con controllo attivo, FLAMINGO (ING114915) e da ulteriori dati provenienti dalla fase in aperto dello studio SINGLE a 144 settimane. L'efficacia di dolutegravir in combinazione con lamivudina negli adulti è supportata dai dati dell'endpoint primario a 48 settimane di due studi identici, di non inferiorità, a 148 settimane, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543). Nello studio SPRING-2, sono stati randomizzati 822 pazienti adulti e hanno ricevuto almeno una dose di dolutegravir 50 mg una volta al giorno o di raltegravir (RAL) 400 mg due volte al giorno, entrambi somministrati con ABC/3TC o TDF/FTC. Al basale, l'età media dei pazienti era di 36 anni, il 14% erano femmine, il 15% non bianchi, l'11% aveva un'infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C e il 2% era in CDC Classe C; queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento. Nello studio SINGLE, sono stati randomizzati 833 soggetti e hanno ricevuto almeno una dose di dolutegravir 50 mg una volta al giorno con l'associazione a dose fissa abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) oppure associazione a dose fissa efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Al basale, la media dell'età dei pazienti era di 35 anni, il 16% erano femmine, il 32% non bianchi, il 7% aveva un'infezione concomitante da virus dell'epatite C e il 4% era in Classe C (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC); queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento.

L'endpoint primario e altri outcome alla settimana 48 degli studi SPRING-2 e SINGLE (inclusi gli outcome valutati attraverso le covariate chiave al basale) sono mostrati in Tabella 4.

**Tabella 4** Risposta negli studi SPRING-2 e SINGLE a 48 settimane (Algoritmo Snapshot, <50 copie/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg una volta al giorno + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg due volte al giorno + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC una volta al giorno N=414	EFV/TDF/FTC una volta al giorno N=419
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL</b>	88%	85%	88%	81%
<b>Differenza del trattamento*</b>	2,5% (95% IC: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% IC: 2,5%, 12,3%)	
<b>Non-risposta virologica†</b>	5%	8%	5%	6%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL dalle covariate al basale</b>				
<b>Carica virale al basale (copie/mL)</b>				
≤100.000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ al basale (cell/mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
da 200 a <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>NRTI backbone</b>				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A

Genere				
Maschio	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femmina	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Razza				
Bianca	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-americana/Origine africana/Altra	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Età (anni)				
<50	324 / 370 (88%)	312 / 365 (85%)	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	37 / 41 (90%)	39 / 46 (85%)	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
Variatione mediana CD4 rispetto al valore basale	230	230	246 <sup>†</sup>	187 <sup>†</sup>

<sup>\*</sup> aggiustato per i fattori basali di stratificazione.  
<sup>†</sup> sono compresi i soggetti che cambiavano BR (*background regimen*) per una nuova classe o con cambio di BR non consentito dal protocollo o per mancanza di efficacia prima della 48<sup>a</sup> settimana (solo per SPRING-2), soggetti che sospendevano prima della 48<sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥50 copie nella finestra della 48<sup>a</sup> settimana.  
<sup>‡</sup> differenza media di trattamento aggiustata statisticamente significativa (p<0,001).

Alla settimana 48, dolutegravir è risultato non inferiore a raltegravir nello studio SPRING-2, e nello studio SINGLE dolutegravir + ABC/3TC è risultato superiore ad efavirenz/TDF/FTC ( $p=0,003$ ), Tabella 4 sopra. Nello studio SINGLE, il tempo mediano di soppressione virale era più breve nei pazienti trattati con dolutegravir 28 vs 84 giorni, ( $p<0,0001$ , analisi pre-specificata e aggiustata per molteplicità).

Alla settimana 96, i risultati erano consistenti con quelli osservati alla settimana 48. Nello studio SPRING-2, dolutegravir è risultato ancora non inferiore a raltegravir (soppressione virale nell'81% dei pazienti vs 76%), e con una variazione mediana nella conta dei CD4 di 276 vs 264 cell./mm<sup>3</sup>, rispettivamente.

Nello studio SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC risultava ancora superiore a EFV/TDF/FTC (soppressione virale nell'80% vs 72%, differenza di trattamento 8,0% (2,3, 13,8),  $p=0,006$ , e con una variazione media aggiustata nella conta dei CD4 di 325 vs 281 cell./mm<sup>3</sup>, rispettivamente). A 144 settimane nella fase in aperto dello studio SINGLE, si è mantenuta la soppressione virologica, il braccio dolutegravir + ABC/3TC (71%) è risultato superiore al braccio EFV/TDF/FTC (63%), la differenza di trattamento è stata dell'8,3% (2,0, 14,6).

Nello studio FLAMINGO (ING114915), uno studio in aperto, randomizzato e con controllo attivo, 484 adulti con infezione da HIV, *naïve* alla terapia antiretrovirale hanno ricevuto una dose di dolutegravir 50 mg una volta al giorno ( $n=242$ ) o darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una volta al giorno ( $n=242$ ), entrambi somministrati con ABC/3TC o TDF/FTC. Al basale, la mediana dell'età dei pazienti era di 34 anni, il 15% erano femmine, il 28% non bianchi, il 10% aveva infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C e il 3% era in CDC Classe C; queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento. La soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) nel gruppo di dolutegravir (90%) è stata superiore al gruppo DRV/r (83%) a 48 settimane. La differenza aggiustata in proporzione e IC 95% erano 7,1% (0,9, 13,2),  $p=0,025$ .

A 96 settimane, la soppressione virologica nel gruppo dolutegravir (80%) è stata superiore al gruppo DRV/r (68%), (differenza di trattamento aggiustata [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2].

Negli studi GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543) a 148 settimane, identici, randomizzati, in doppio cieco, 1.433 soggetti adulti con infezione da HIV-1, *naïve* agli antiretrovirali sono stati randomizzati ad un regime a due farmaci, dolutegravir 50 mg più lamivudina 300 mg una volta al giorno o ad un regime a tre farmaci, dolutegravir 50 mg una volta al giorno in associazione alla combinazione a dose fissa TDF/FTC. Sono stati arruolati soggetti con valori di HIV-1 RNA plasmatico allo screening da 1.000 c/mL a ≤ 500.000 c/mL. Al basale, nell'analisi aggregata, l'età mediana dei pazienti era di 33 anni, il 15% erano femmine, il 32% non bianchi, il 6% aveva infezione concomitante da virus dell'epatite C e il 9% era nello stadio 3 della classificazione CDC. Circa un terzo dei pazienti presentava un'infezione da HIV di sottotipo non-B; queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento. A 48 settimane, la soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) osservata nel gruppo dolutegravir più lamivudina è risultata non-inferiore a quella osservata nel gruppo dolutegravir più TDF/FTC, come mostrato nella Tabella 5. I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli dei singoli studi, per i quali è stato raggiunto l'*endpoint* primario (differenza nella proporzione di HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL alla settimana 48, secondo l'algoritmo Snapshot). La differenza aggiustata era -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) per GEMINI-1 e -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) per GEMINI-2 con un margine di non-inferiorità prespecificato del 10%.

**Tabella 5** Risposta (<50 copie/mL, Snapshot) in GEMINI 1 + 2, dati aggregati

	<b>DTG + 3TC (N=716) n/N (%)</b>	<b>DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)</b>
<b>Tutti i pazienti</b>	655/716 (91)	669/717 (93)
<b>Differenza aggiustata -1,7% (CI 95-4,4, 1,1)<sup>a</sup></b>		
Per valori di HIV-1 RNA basale		
≤100.000 copie/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 copie/mL	129/140 (92)	138/150 (92)
Per valori di CD4+		
≤200 c/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Per sottotipo di HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
<i>Rebound</i> fino alla settimana 48 <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Variazione media della conta dei CD4 dal basale alla settimana 48, cell./ mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> aggiustata per i fattori di stratificazione al basale: HIV-1 RNA plasmatico (≤100.000 c/mL vs. >100.000 c/mL) e conta delle cellule CD4+ (≤200 cell./mm <sup>3</sup> vs. >200 cell./mm <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> Livelli di HIV-1 RNA plasmatico confermati con valori ≥200 copie/mL dopo la prima soppressione confermata con valori <200 copie/mL.		

**Resistenza emergente con il trattamento nei pazienti non trattati in precedenza in fallimento terapeutico**

Nel corso delle 96 settimane negli studi SPRING-2 e FLAMINGO e delle 144 settimane nello studio SINGLE, non è stato osservato alcun caso di resistenza primaria emergente con il trattamento agli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI nei bracci contenenti dolutegravir. Nessun caso di resistenza emergente con il trattamento è stato osservato anche nei pazienti trattati con darunavir/r nello studio FLAMINGO (braccio di confronto). Nello studio SPRING-2, quattro pazienti nel braccio RAL sono falliti in presenza di mutazioni maggiori associate agli NRTI e un soggetto ha sviluppato resistenza a raltegravir; nello studio SINGLE, sei pazienti nel braccio EFV/TDF/FTC sono falliti in presenza di mutazioni associate alla resistenza agli NNRTI e un soggetto ha sviluppato una mutazione maggiore associata agli NRTI. Negli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, non sono stati osservati casi di resistenza emergente alla classe degli inibitori dell'integrasi o degli NRTI, sia nel braccio DTG + 3TC che nel braccio di confronto DTG + TDF/FTC fino alla settimana 48.

**Pazienti con precedente fallimento terapeutico ma non esposti alla classe degli inibitori dell'integrasi**

Nello studio internazionale, multicentrico, in doppio

cieco SAILING (ING111762), 719 adulti con infezione da HIV-1, già trattati con terapia antiretrovirale (*antiretroviral therapy ART*) sono stati randomizzati e hanno ricevuto dolutegravir 50 mg una volta al giorno o raltegravir 400 mg due volte al giorno associato ad un regime di *background* scelto dallo sperimentatore composto da un massimo di 2 agenti antiretrovirali (incluso almeno un agente completamente attivo). Al basale, la mediana dell'età dei pazienti era di 43 anni, il 32% erano femmine, il 50% non bianchi, il 16% aveva infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C e il 46% era in CDC Classe C. Al basale tutti i pazienti presentavano resistenza ad almeno due classi della ART e il 49% dei soggetti presentava resistenza ad almeno 3 classi della ART.

Gli *outcome* alla settimana 48 dello studio SAILING (inclusi gli *outcome* valutati attraverso le covariate chiave al basale) sono mostrati in Tabella 6.

**Tabella 6** Risposta dello studio SAILING a 48 settimane (Algoritmo Snapshot, <50 copie/mL)

	<b>Dolutegravir 50 mg una volta al giorno + BR N=354<sup>§</sup></b>	<b>RAL 400 mg due volte al giorno + BR N=361<sup>§</sup></b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL</b>	71%	64%
<b>Differenza del trattamento aggiustata<sup>‡</sup></b>	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
<b>Non-risposta virologica</b>	20%	28%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL dalle covariate al basale</b>		
<b>Carica virale al basale (copie/mL)</b>		
<50.000 copie/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50.000 copie/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>CD4+ al basale (cellule/mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
da 50 a <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
da 200 a <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
<b>Regime di background</b>		
Punteggio sensibilità genotipica <sup>*</sup> <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Punteggio sensibilità genotipica <sup>*</sup> =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
<b>Uso di DRV in regime di background</b>		
No uso di DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Uso di DRV con mutazioni primarie ai PI	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Uso di DRV senza mutazioni primarie ai PI	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
<b>Genere</b>		
Maschio	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Femmina	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
<b>Razza</b>		
Bianca	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-americana/Origine africana/Altra	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
<b>Età (anni)</b>		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
<b>Sottotipi HIV</b>		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Altri <sup>†</sup>	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
<b>Aumento medio delle cellule CD4+ T (cell./mm<sup>3</sup>)</b>	162	153

<sup>‡</sup> Aggiustato per i fattori basali di stratificazione.  
<sup>§</sup> 4 soggetti sono stati esclusi dall'analisi di efficacia a causa dell'integrità dei dati in un centro dello studio.  
<sup>\*</sup> Il *Genotypic Susceptibility Score* (GSS) punteggio di sensibilità genotipica è stato definito come il numero totale delle terapie ART nel *Background Regimen* (BR) a cui l'isolato virale del soggetto mostrava, al basale, sensibilità sulla base del test genotipico di resistenza.  
<sup>†</sup> Altre *clades* includevano: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tutti gli altri <10.

Nello studio SAILING alla settimana 48, la soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) nel braccio Tivicay (71%) è stata statisticamente superiore a quella osservata nel braccio raltegravir (64%) ( $p=0,003$ ).

Un numero minore, e statisticamente significativo, di soggetti in trattamento con Tivicay ha fallito la terapia in presenza di resistenza emergente all'integrasi (4/354, 1%) rispetto a raltegravir (17/361, 5%) ( $p=0,003$ ) (per i dettagli fare riferimento al paragrafo precedente 'Resistenza *in vivo*').

*Pazienti con precedente fallimento terapeutico comprendente un inibitore dell'integrasi (e una resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi)*

Nello studio multicentrico, in aperto, a singolo braccio VIKING-3 (ING112574), pazienti adulti con HIV-1 già trattati con ART in fallimento virologico e con evidenza attuale o storica di resistenza a raltegravir e/o elvitegravir avevano ricevuto Tivicay 50 mg due volte al giorno, associato alla terapia di base corrente in fallimento, per 7 giorni seguito da una terapia ART di base ottimizzata dall'8° giorno. Lo studio

ha arruolato 183 pazienti, 133 con resistenza agli inibitori dell'integrasi allo screening e 50 con solo evidenza storica di resistenza (e non allo screening). In 98/183 pazienti, raltegravir/elvitegravir costituivano parte della corrente terapia di fallimento (nei rimanenti pazienti costituivano parte di precedenti terapie di fallimento). Al basale, la mediana dell'età dei pazienti era di 48 anni, il 23% erano femmine, il 29% non bianchi e il 20% aveva infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C. Il valore mediano al basale dei CD4+ era di 140 cell/mm<sup>3</sup>, la durata mediana della precedente ART era di 14 anni e il 56% era Classe C (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*). I soggetti presentavano al basale una resistenza multipla alle classi di ART: il 79% dei pazienti aveva ≥2 mutazioni maggiori a NRTI, il 75% ≥1 mutazioni maggiori a NNRTI, e il 71% ≥2 mutazioni maggiori ai PI; il 62% aveva un virus non-R5.

Al giorno 8, la variazione media rispetto al basale dell'HIV RNA (*endpoint* primario) è stato di -1,4 log<sub>10</sub> copie/mL (95% IC -1,3 -- -1,5 log<sub>10</sub>,  $p<0,001$ ). Come mostrato nella Tabella 7, la risposta era associata al tipo di mutazione dell'inibitore dell'integrasi al basale.

**Tabella 7** Risposta virologica (giorno 8) dopo 7 giorni di monoterapia funzionale, nei pazienti in cui RAL/EVG sono parte del corrente regime in fallimento; studio VIKING 3

Parametri al basale	DTG 50 mg BID N=88 <sup>a</sup>		
	n	Media (SD) HIV-1 RNA plasmatico log <sub>10</sub> c/mL	Mediana
Gruppo di mutazioni dell'integrasi al basale con terapia in atto RAL/EVG			
Mutazione primaria diversa da Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 mutazione secondaria <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥2 mutazioni secondarie <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

<sup>a</sup> Dei 98 soggetti in trattamento con RAL/EVG come parte dell'attuale regime in fallimento, 88 avevano mutazioni primarie agli INI rilevabili al basale e al giorno 8 HIV-1 RNA plasmatico per la valutazione di *outcome*.  
<sup>b</sup> Incluse mutazioni di resistenza IN primarie N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>c</sup> Mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Al giorno 8, nei pazienti senza mutazione primaria rilevata al basale (N=60) (ossia RAL/EVG non erano parte della corrente terapia in fallimento) si osservava una riduzione della carica virale di 1,63 log<sub>10</sub>. Dopo la fase di monoterapia funzionale, quando possibile, i soggetti avevano l'opportunità di riottimizzare la loro terapia di base. Il tasso di risposta globale attraverso le 24 settimane di terapia 69% (126/183), è stato generalmente sostenuto per le 48 settimane con 116/183 (63%) pazienti con HIV-1 RNA <50 c/mL (ITT-E, algoritmo Snapshot). Con l'esclusione dei pazienti che avevano interrotto la terapia per motivi di mancata efficacia, e di quelli con deviazioni maggiori del protocollo (somministrazione non corretta di dolutegravir, assunzione concomitante di medicinali vietati), ossia, "la popolazione di *outcome* virologico *Virological Outcome (VO)-population*", i tassi di risposta corrispondenti erano 75% (120/161, settimana 24) e 69% (111/160, settimana 48). La risposta è stata più bassa quando era presente al basale la mutazione Q148 e in particolare in presenza di ≥2 mutazioni secondarie, Tabella 8. Il punteggio di sensibilità complessiva (*overall susceptibility score* OSS) del regime di *background* ottimizzato (OBR) non era associato con la risposta alla 24<sup>a</sup> settimana, né con la risposta alla 48<sup>a</sup> settimana.

**Tabella 8** Risposta in funzione del valore basale di resistenza VIKING-3. Popolazione VO (HIV-1 RNA <50 c/mL, algoritmo Snapshot)

Gruppo della mutazione IN derivata	Settimana 24 (N=161)					Settimana 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Totale	Totale
Nessuna mutazione IN primaria <sup>1</sup>	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutazione primaria diversa da Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutazione secondaria <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)

Q148 + ≥2 mutazioni secondarie <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
---	-----------	------------	-----------	---	------------	------------

<sup>1</sup> solo evidenza storica o fenotipica di resistenza INI.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
 OSS: resistenza combinata genotipica e fenotipica (*Monogram Biosciences Net Assessment*)

Nello studio VIKING-3, sulla base dei dati osservati, la variazione mediana della conta delle cellule CD4+ T rispetto al basale è stata di 61 cell./mm<sup>3</sup> alla settimana 24 e di 110 cell./mm<sup>3</sup> alla settimana 48. Nello studio VIKING-4 (ING116529) in doppio cieco, controllato con placebo, 30 soggetti adulti con infezione da HIV-1 già trattati con ART con resistenza genotipica primaria all'inibitore dell'integrasi allo screening, sono stati randomizzati a ricevere dolutegravir 50 mg due volte al giorno o placebo in associazione all'attuale regime in fallimento per 7 giorni, seguito da una fase di studio in aperto in cui tutti i soggetti ricevevano dolutegravir. Al basale, l'età mediana dei pazienti era di 49 anni, il 20% erano femmine, il 58% non bianchi e il 23% aveva una co-infezione da virus dell'epatite B e/o C. La mediana dei CD4+ al basale era di 160 cell./mm<sup>3</sup>, la durata mediana della precedente ART era stata di 13 anni e il 63% erano in CDC Classe C. I soggetti avevano mostrato resistenza di classe multipla alla ART al basale: l'80% aveva mutazioni principali ≥2 NRTI, il 73% ≥1 NNRTI, e il 67% ≥2 PI; l'83% aveva un virus non-R5. Sedici soggetti su 30 (53%) ospitavano il virus con mutazione Q148 al basale. L'*endpoint* primario al giorno 8, ha mostrato che dolutegravir 50 mg due volte al giorno era superiore al placebo, con una differenza media aggiustata del trattamento nella variazione dell'HIV-1 RNA plasmatico rispetto al basale di -1,2 log<sub>10</sub> copie/mL (95% CI -1,5 - -0,8 log<sub>10</sub> copie/mL, p<0,001). In questo studio controllato con placebo, le risposte al giorno 8 sono state completamente in linea con quelle osservate nello studio VIKING-3 (non controllato con placebo), incluse le categorie di resistenza all'integrasi al basale. Alla settimana 48, 12/30 (40%) dei soggetti aveva HIV-1 RNA <50 copie/mL (ITT-E, algoritmo Snapshot). In un'analisi combinata degli studi VIKING-3 e VIKING-4 (n=186, popolazione VO), la percentuale di soggetti con HIV RNA <50 copie/mL alla settimana 48 è stata 126/186 (68%). La percentuale di soggetti con HIV RNA <50 copie/mL è stata 96/126 (76%) per i pazienti con nessuna mutazione Q148, 22/41 (54%), per la mutazione Q148+ 1 mutazione secondaria e 5/19 (26%) per la mutazione Q148+ ≥2 mutazioni secondarie.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio di 48 settimane di fase I/II, multicentrico, in aperto (P1093/ING112578), sono stati valutati, nei bambini e negli adolescenti (da 6 a meno di 18 anni di età) con infezione da HIV-1, già sottoposti a trattamento, *naïve* agli inibitori dell'integrasi, i parametri farmacocinetici, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Tivicay in associazione con altri antiretrovirali. I soggetti sono stati stratificati per età e trattati con Tivicay (70 mg, come 35 mg due volte al giorno, n=1; 50 mg una volta al giorno, n=5; 35 mg una volta al giorno, n=6; 25 mg una volta al giorno, n= 8; e 20 mg una volta al giorno, n=3) più OBR.

**Tabella 9** Attività virologica (algoritmo Snapshot) e immunologica del trattamento nei soggetti di 6 anni di età e più in P1093

	TIVICAY -1 mg/kg Una volta al giorno + OBR	
	Coorte I (da 12 a < 18 anni) (n=23)	Coorte IIA (da 6 a < di 12 anni) (n=23)
HIV-1 RNA <50 copie/mL a 24 settimane, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
HIV-1 RNA <50 copie/mL a 48 settimane, n (%)	14 (61%)	-
HIV-1 RNA <400 copie/mL a 24 settimane, n (%)	19 (83%)	18 (78%)

HIV-1 RNA <400 copie/mL a 48 settimane, n (%)	17 (74%)	-
Non risposta virologica	6	3
Conta delle cellule CD4+		
Variatione mediana dal basale, cell./mm <sup>3</sup>	84 <sup>a</sup>	209 <sup>b</sup>
Percentuale mediana della variazione dal basale	5% <sup>a</sup>	8% <sup>b</sup>

a 22 soggetti hanno contribuito con i dati della conta delle cellule CD4+ alla Settimana 48.

b 21 soggetti hanno contribuito con i dati della conta delle cellule CD4+ alla Settimana 24.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha prorogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tivicay nei pazienti pediatrici con infezione da HIV di età compresa tra 4 settimane ed inferiore a 6 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Non sono disponibili dati sull'impiego di dolutegravir più lamivudina come regime a due farmaci nei pazienti pediatrici.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dolutegravir è simile tra i soggetti sani e quelli con infezione da HIV. La variabilità farmacocinetica di dolutegravir è considerata da bassa a moderata. Negli studi di Fase I condotti nei soggetti sani, il coefficiente di variazione tra i soggetti (*between subject*, CVb%) per l'AUC e la  $C_{max}$  variava da ~20 a 40% e  $C_{\tau}$  da 30 a 65%. La variabilità farmacocinetica di dolutegravir tra i soggetti era maggiore nei soggetti con infezione da HIV rispetto ai soggetti sani. La variabilità intra-soggetto (*within subject*, CV w%) è risultata più bassa della variabilità tra i soggetti. Non è stata dimostrata in maniera inequivocabile la bioequivalenza per una singola compressa da 50 mg (1 x 50 mg compressa) in confronto a cinque compresse da 10 mg (5 x 10 mg compresse). Pertanto, la dose di 50 mg una volta al giorno non deve essere somministrata come cinque compresse da 10 mg.

#### Assorbimento

Dolutegravir dopo somministrazione orale è rapidamente assorbito, con un  $T_{max}$  mediana, per la formulazione in compresse, da 2 a 3 ore dopo la dose. Il cibo aumenta l'entità e il rallentamento del tasso di assorbimento di dolutegravir. La biodisponibilità di dolutegravir dipende dal contenuto del cibo: cibi con basso, moderato e alto contenuto di grassi inducono un aumento di AUC<sub>(0-∞)</sub> di dolutegravir del 33%, 41%, e 66%, rispettivamente, ed un aumento della  $C_{max}$  del 46%, 52% e 67%, con un prolungamento del  $T_{max}$  a 3, 4 e 5 ore rispetto alle 2 ore osservate in condizioni di digiuno. Questi aumenti possono essere clinicamente rilevanti in presenza di certe resistenze alla classe degli inibitori dell'integrasi. Pertanto, si raccomanda che i pazienti con infezione da HIV con resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi assumano Tivicay con il cibo (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta di dolutegravir non è stata stabilita.

#### Distribuzione

Sulla base dei dati *in vitro* dolutegravir risulta altamente legato alle proteine plasmatiche umane (>99%). Nei pazienti con infezione da HIV, sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione è compreso tra 17 L e 20 L. Il legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche è indipendente dalla concentrazione di dolutegravir. I rapporti tra sangue totale e plasma della concentrazione di radioattività correlata al farmaco variano in un *range* di valori compresi tra 0,441 a 0,535, indicando una minima associazione della radioattività con le componenti cellulari del sangue. In presenza di bassi livelli di albumina sierica (<35 g/l), la frazione non legata nel plasma di dolutegravir risulta aumentata, come osservato nei soggetti con compromissione epatica moderata. Dolutegravir è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). In 13 soggetti *naïve* al trattamento in regime stabile di trattamento con dolutegravir più abocavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/mL (confrontabile con la concentrazione plasmatica non

legata e sopra il valore di IC50). Dolutegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. Le AUC nel liquido cervicovaginale, nel tessuto cervicale e nel tessuto vaginale erano pari a 6-10% di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*. L'AUC nel liquido seminale era pari al 7% e, nel tessuto rettale, il 17% di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*.

#### Biotrasformazione

Dolutegravir è metabolizzato principalmente attraverso la glucuronidazione mediante UGT1A1 e, con una componente minoritaria, mediante CYP3A. Dolutegravir è il principale composto circolante nel plasma; l'eliminazione renale del principio attivo immodificato è bassa (< 1% della dose). Il 53% della dose orale totale viene escreta immodificata nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo è dovuto al principio attivo non assorbito o ad una escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. Il trentadue per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine, ed è rappresentata sia dall'etere glucuronidato di dolutegravir (18,9% della dose totale), dal metabolita N-dealchilato (3,6% della dose totale) e da un metabolita formato dall'ossidazione al carbonio benzilico (3,0% della dose totale).

#### Interazioni farmacologiche

*In vitro*, dolutegravir non ha dimostrato alcuna diretta o debole inibizione (IC<sub>50</sub>>50 μM) degli enzimi citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin difosfato glucuronosil transferasi (UGT)1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia affetto sulla farmacocinetica dei medicinali che sono substrati degli enzimi o trasportatori principali (vedere paragrafo 4.5). *In vitro*, dolutegravir non è stato un substrato di OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1 umane.

#### Eliminazione

Dolutegravir presenta un'emivita terminale di ~14 ore. Nei pazienti con infezione da HIV, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente (CL/F) è di circa 1 litro/ora.

#### Linearità/non linearità

La linearità della farmacocinetica di dolutegravir è dipendente dalla dose e dalla formulazione. A seguito della somministrazione orale della formulazione in compresse, in generale, dolutegravir presenta una farmacocinetica non lineare con incrementi nell'esposizione plasmatica da 2 a 100 mg, inferiori agli incrementi proporzionali alla dose. Tuttavia, per la formulazione in compresse l'aumento all'esposizione di dolutegravir appare proporzionale ai dosaggi da 25 mg a 50 mg. Alla dose di 50 mg due volte al giorno, l'esposizione per oltre 24 ore è stata approssimativamente raddoppiata in confronto alla dose di 50 mg una volta al giorno.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In uno studio randomizzato per definire il dosaggio condotto in soggetti con infezione da HIV-1 trattati con dolutegravir in monoterapia (studio ING111521) si è dimostrata un'attività antivirale rapida e dose dipendente con una diminuzione media dell'HIV-1 RNA di 2,5 log<sub>10</sub> al giorno 11 alla dose di 50 mg. Questa risposta antivirale si è mantenuta per 3-4 giorni dopo l'ultima dose nel gruppo trattato con 50 mg. I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica utilizzando dati aggregati dagli studi clinici nei pazienti con resistenza agli inibitori dell'integrasi, suggeriscono che aumentare la dose da 50 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia di dolutegravir nei pazienti resistenti agli inibitori dell'integrasi e con opzioni di trattamento limitate a causa dell'avanzata resistenza multi classe. Era stato previsto che la percentuale di pazienti *responders* (HIV-1 RNA <50 c/mL) alla settimana 24, aumentasse di circa 4-18% nei soggetti con mutazione Q148 + ≥2 mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Sebbene questi risultati simulati non siano stati confermati negli studi clinici, questa dose elevata può essere presa in considerazione in presenza di mutazione Q148+ ≥2 mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I nei pazienti con opzioni di trattamento complessivamente limitate a causa dell'avanzata

resistenza a più classi. Non esistono dati clinici di sicurezza ed efficacia della dose di 100 mg due volte al giorno. Il trattamento concomitante con atazanavir aumenta l'esposizione a dolutegravir in maniera marcata e non deve essere usato in associazione con questa dose elevata poiché la sicurezza dell'esposizione di dolutegravir che ne risulta non è stata stabilita.

#### Popolazioni speciali

##### *Bambini*

La farmacocinetica di dolutegravir in 10 adolescenti (età compresa tra 12 ed inferiore a 18 anni) con infezione da HIV-1 già trattati con terapia antiretrovirale, ha mostrato che la dose orale di Tivicay 50 mg una volta al giorno risultava in un'esposizione di dolutegravir comparabile a quella osservata negli adulti trattati con Tivicay 50 mg per via orale una volta al giorno. La farmacocinetica è stata valutata in 11 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni e ha mostrato che 25 mg una volta al giorno nei pazienti che pesavano almeno 20 kg e 35 mg una volta al giorno nei pazienti che pesavano almeno 30 kg risultava in un'esposizione di dolutegravir comparabile a quella osservata negli adulti. Inoltre, le analisi dei modelli e simulazioni di farmacocinetica di popolazione hanno mostrato che il dosaggio di Tivicay compresse sulla base della fascia di peso corporeo (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) nei bambini di almeno 6 anni di età che pesavano almeno 15 kg forniva esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti (50 mg), con la più bassa fascia di peso corporeo da 15 a < 20 kg corrispondente a 20 mg al giorno.

##### *Anziani*

L'analisi di farmacocinetica di popolazione di dolutegravir, utilizzando i dati negli adulti con infezione da HIV-1, ha dimostrato che non vi era alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione di dolutegravir. I dati di farmacocinetica di dolutegravir nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

##### *Compromissione renale*

La clearance renale del principio attivo non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione di dolutegravir.

È stato condotto uno studio di farmacocinetica con dolutegravir in soggetti con compromissione renale severa (CLcr <30 mL/min) e confrontati con soggetti controlli sani. Nei soggetti con compromissione renale severa l'esposizione a dolutegravir è ridotta di circa il 40%. Il meccanismo della riduzione è sconosciuto. Per i pazienti con compromissione renale non è ritenuto necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Tivicay non è stato studiato nei pazienti in dialisi.

##### *Compromissione epatica*

Dolutegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, si è osservato un aumento da 1,5 a 2- volte nell'esposizione a dolutegravir non legato nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è ritenuto necessario alcun aggiustamento del dosaggio. L'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di Tivicay non è stato studiato.

##### *Polimorfismi negli enzimi che metabolizzano i farmaci*

Non vi è evidenza che i polimorfismi comuni degli enzimi che metabolizzano i farmaci alterino la farmacocinetica di dolutegravir ad un livello clinicamente significativo. In una meta-analisi usando campioni di farmaco-genomica raccolti negli studi clinici in soggetti sani, si osserva che i soggetti con genotipi UGT1A1 (n=7), che conferisce scarso metabolismo di dolutegravir, presentavano una clearance di dolutegravir inferiore del 32% e una AUC maggiore del 46% rispetto ai soggetti con genotipi associati al normale metabolismo attraverso UGT1A1 (n=41).

##### *Genere*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi negli adulti di

fase IIb e di fase III, non hanno evidenziato alcun effetto dovuto al genere clinicamente rilevante sull'esposizione di dolutegravir.

##### *Etnia*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi negli adulti di fase IIb e di fase III, non hanno evidenziato alcun effetto dovuto alla razza clinicamente rilevante sull'esposizione di dolutegravir. La farmacocinetica di dolutegravir dopo somministrazione di una singola dose orale a soggetti giapponesi appare simile ai parametri osservati nei soggetti occidentali (US).

##### *Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che l'infezione concomitante con virus dell'epatite C non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di dolutegravir. Esistono dati limitati sui soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dai test condotti *in vitro* nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e da un test del micronucleo *in vivo* nei roditori, dolutegravir non è risultato mutageno o clastogeno. Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto. Dolutegravir non ha avuto effetto sulla fertilità maschile o femminile nei ratti a dosaggi fino a 1.000 mg/kg/die, che rappresenta la dose più alta testata, (24 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg due volte al giorno sulla base dell'AUC). La somministrazione orale di dolutegravir a ratte gravide a dosi fino a 1.000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 17° giorno di gestazione non ha provocato tossicità materna, tossicità nello sviluppo o teratogenesi (27 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg due volte al giorno sulla base dell'AUC). La somministrazione orale di dolutegravir a coniglie gravide a dosi fino a 1.000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 18° giorno di gestazione non ha provocato tossicità nello sviluppo o teratogenesi (0,40 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg due volte al giorno sulla base dell'AUC). Nei conigli, è stata osservata tossicità materna (diminuzione del consumo di cibo, feci/urina scarse/assenti, blocco dell'aumento del peso corporeo) alla dose di 1.000 mg/kg (0,40 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg due volte al giorno sulla base dell'AUC). In uno studio di tossicità giovanile nei ratti, con la somministrazione di dolutegravir si sono osservate due morti pre-svezzamento al dosaggio di 75 mg/kg/die. Durante tutto il periodo di trattamento pre-svezzamento, l'aumento medio di peso corporeo è stato ridotto in questo gruppo e la diminuzione è rimasta costante per tutto l'intero studio per le femmine durante il periodo post svezzamento. L'esposizione sistemica a questa dose di dolutegravir (sulla base della AUC) è stata ~17-20 volte maggiore di quella nell'uomo all'esposizione pediatrica raccomandata. Nessun nuovo organo bersaglio è stato identificato nei giovani rispetto agli adulti. In uno studio di sviluppo pre/post natale nel ratto, è stata osservata diminuzione del peso corporeo della prole in via di sviluppo durante l'allattamento a dosi tossiche per la madre (circa 27 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata nell'uomo). L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). L'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale nei ratti e nelle scimmie a dosi che producono esposizioni sistemiche di circa 21 e 0,82 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg due volte al giorno sulla base dell'AUC, rispettivamente. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata effetto della somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m<sup>2</sup> sono appropriati fattori per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. L'intolleranza gastrointestinale nelle scimmie si è verificata a 15 volte la dose equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg umani) e 5 volte la dose equivalente umana espressa in mg/m<sup>2</sup> per una dose clinica di 50 mg due volte al giorno.

#### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

##### **6.1 Elenco degli eccipienti**

##### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Cellulose microcristallina  
Povidone (K29/32)  
Sodio amido glicolato  
Sodio stearil fumarato  
Rivestimento della compressa  
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172) (per le compresse da 25 mg e 50 mg)

#### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

#### 6.3 Periodo di validità

Tivicay 10 mg compresse rivestite con film

5 anni

Tivicay 25 mg compresse rivestite con film

4 anni

Tivicay 50 mg compresse rivestite con film

5 anni

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tivicay 10 mg compresse rivestite con film

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

Tivicay 25 mg e 50 mg compresse rivestite con film

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di temperatura di conservazione.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE (polietilene ad alta intensità) chiuso con un tappo a vite in polipropilene con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene a prova di bambino. I flaconi contengono 30 o 90 compresse rivestite con film.

Tivicay 10 mg compresse rivestite con film

Ogni flacone contiene un essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Olanda

### 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Gennaio 2014

Data del rinnovo più recente: 21 Settembre 2018

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26 Novembre 2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Classe di rimborsabilità: H

**Tivicay 10 mg flacone (HDPE) da 30 compresse rivestite con film - uso orale**  
Prezzo al pubblico: Euro 180,16\*

**Tivicay 25 mg flacone (HDPE) da 30 compresse rivestite con film - uso orale**  
Prezzo al pubblico: Euro 450,41\*

**Tivicay 50 mg flacone (HDPE) da 30 compresse rivestite con film - uso orale**  
Prezzo al Pubblico: Euro 900,79\*

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)

\*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

