

DCI DOLUTEGRAVIRUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM

Indicație: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecției cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg

I. Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii grefată de infecțiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt $> 500/\text{ml}$ sau procentual $\geq 29\%$ și nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ ml sau procentual între 14 și 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 $< 200/\text{ml}$ sau $< 14\%$ din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități. În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale. Dolutegravir aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opțiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienți (1).

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență documentată la această clasă.
- experimentați la terapia ARV cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienți infectați cu HIV-1 cu vârsta între 12 și 18 ani, expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus

la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA și EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcție de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani **și greutatea de peste 15 kg (1)**.

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Formulare: tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienți infectați cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

- 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulți și adolescenți > 40 kg fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază
 - La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)
- 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienții cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază
- 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 și 40 kg
- 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 și 30 kg
- 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 și 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viața, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului. În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP
- de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

Criterii de excludere din tratament:

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;
- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VI. Reluare tratament (condiții):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergie și/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

VII. Prescriptori:

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.