

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicay 10 mg филмирани таблетки
Tivicay 25 mg филмирани таблетки
Tivicay 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 10 mg долутегравир (dolutegravir).

Tivicay 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 25 mg долутегравир (dolutegravir).

Tivicay 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир (dolutegravir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 6 mm, с вдлъбнато релефно означение 'SV 572' от едната страна и '10' от другата.

Tivicay 25 mg филмирани таблетки

Светложълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 7 mm, с вдлъбнато релефно означение 'SV 572' от едната страна и '25' от другата.

Tivicay 50 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 9 mm, с вдлъбнато релефно означение 'SV 572' от едната страна и '50' от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tivicay е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) възрастни, юноши и деца на възраст най-малко 6 години или по-големи, и с телесно тегло най-малко 14 kg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tivicaу трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни

Пациенти, инфектирани с HIV-1, без документирана или клинично подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори

Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg перорално веднъж дневно.

Долутегравир трябва да се прилага два пъти дневно при тази популация, когато се прилага едновременно с някои лекарства (напр. ефавиренц, невирапин, типранавир/ритонавир или рифампицин). Моля, вижте точка 4.5.

Пациенти, инфектирани с HIV-1, с резистентност към класа интегразни инхибитори (документирана или клинично подозирана)

Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно.

Моделирането предполага, че при наличие на документирана резистентност, която включва Q148 + ≥ 2 вторични мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, може да се обмисли повишаване на дозата при пациенти с ограничени възможности за лечение (по-малко от 2 активни вещества) поради повишена резистентност към много класове (вж. точка 5.2).

Решението, да се прилага долутегравир при тези пациенти, трябва да се вземе според типа резистентност към интегразни инхибитори (вж. точка 5.1).

Юноши на възраст 12 години и по-големи до под 18 години, и с телесно тегло най-малко 20 kg

При пациенти, инфектирани с HIV-1 и без резистентност към класа интегразни инхибитори, препоръчителната доза долутегравир е 50 mg веднъж дневно. Като алтернатива, при желание, могат да се приемат 25 mg два пъти дневно (вж. точка 5.2). При наличие на резистентност към интегразни инхибитори няма достатъчно данни за да се препоръча доза долутегравир при юноши.

Деца на възраст 6 години и по-големи до под 12 години, и с телесно тегло най-малко 14 kg

При пациенти, инфектирани с HIV-1 без резистентност към класа интегразни инхибитори, препоръчителната доза долутегравир се определя според теглото на детето (вж. Таблица 1 и точка 5.2).

Таблица 1 Препоръки за дозиране на филмирани таблетки при педиатрични пациенти

Телесно тегло (kg)	Доза
14 до по-малко от 20	40 mg веднъж дневно
20 или повече	50 mg веднъж дневно

Като алтернатива, при желание, дозата може да се раздели на 2 равни дози, като една доза се приема сутрин, а другата доза се приема вечер (вж. Таблица 2 и точка 5.2).

Таблица 2 Препоръки за други варианти на дозиране на филмирани таблетки при педиатрични пациенти

Телесно тегло (kg)	Доза
14 до по-малко от 20	20 mg два пъти дневно
20 или повече	25 mg два пъти дневно

При наличие на резистентност към интегразни инхибитори, данните са недостатъчни, за да се

даде препоръка за дозата долутегравир при деца.

Диспергиращи се таблетки

Tivicaу се предлага под формата на филмирани таблетки за пациенти на възраст 6 години и по-големи, и с телесно тегло най-малко 14 kg. Tivicaу се предлага и като диспергиращи се таблетки за пациенти на възраст 4 седмици и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3 kg, или за пациенти, при които филмираните таблетки не са подходящи. Пациентите могат да преминават от филмирани таблетки към диспергиращи се таблетки и обратно. Бионаличността на филмираните таблетки и на диспергиращите се таблетки обаче не е сравнима, поради което те не са взаимозаменяеми на база милиграм към милиграм (вж. точка 5.2). Например, препоръчителната доза филмирани таблетки за възрастни е 50 mg докато на диспергиращи се таблетки е 30 mg. Пациенти, които преминават от филмирани таблетки към диспергиращи се таблетки и обратно, трябва да следват препоръките за дозиране, които са специфични за лекарствената форма.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза Tivicaу, той трябва да приеме Tivicaу колкото е възможно по-бързо, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

Старческа възраст

Има ограничени данни за приложението на долутегравир при пациенти на и над 65 години. Няма данни, че при пациентите в старческа възраст се налага приложение на различна доза в сравнение с по-младите възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, не на диализа) бъбречно увреждане. Няма налични данни за пациенти на диализа, въпреки че при тази популация не се очакват разлики във фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Няма налични данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh). По тази причина долутегравир трябва да се използва с внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Долутегравир се предлага и като диспергиращи се таблетки за деца на възраст 4 седмици и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3 kg. Безопасността и ефикасността на долутегравир при деца на възраст под 4 седмици или с телесно тегло под 3 kg обаче все още не са установени. При наличие на резистентност към интегразни инхибитори, няма достатъчно данни, за да се препоръча доза долутегравир при деца и юноши. Данните, които са налични понастоящем, са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Tivicaу може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, е за предпочитане Tivicaу да се приема с храна, за да се увеличи експозицията (особено при пациенти с Q148 мутации) (вж. точка 5.2).

За да се намали рискът от задавяне, пациентите не трябва да поглъщат повече от една таблетка наведнъж, и когато е възможно, деца с телесно тегло 14 kg до по-малко от 20 kg по-специално трябва да приемат лекарствената форма - диспергираща се таблетка.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лекарствени продукти с тесни терапевтични прозорци, които са субстрати на транспортера на органични катиони (ОСТ) 2, включително, но не само, фампридин (известен също като далфампридин; вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Резистентност към класа интегразни инхибитори, която е от особено значение

При решението да се прилага долутегравир при наличието на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се има предвид, че активността на долутегравир значително се компрометира за вирусни шамове с Q148+≥2 вторични мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (вж. точка 5.1). Не е известно до каква степен долутегравир осигурява допълнителна ефикасност при наличието на такава резистентност към класа интегразни инхибитори (вж. точка 5.2).

Реакции на свръхчувствителност

При прием на долутегравир са съобщавани реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, конституционални симптоми и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции. Приемът на долутегравир и други suspectни лекарствени продукти трябва да се спре незабавно, ако се появят признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив, придружен с повишени чернодробни ензими, повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, оток на лицето, еозинофилия, ангиоедем). Трябва да се проследява клиничния статус, както и стойностите на чернодробните аминотрансферази и билирубина. Забавяне в спирането на лечението с долутегравир или други suspectни активни вещества, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща алергична реакция.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеца от започване на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

При някои пациенти, с коинфекция с хепатит В и/или С, при започване на терапия с долутегравир, е наблюдавано повишаване на биохимичните чернодробни показатели във връзка със синдрома на имунна реактивация. Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С. Особено внимание трябва да се обърне при започване или поддържане на ефективна терапия за хепатит В (според указанията за лечение), когато се започва терапия на базата на долутегравир при пациенти с коинфекция с хепатит В (вж. точка 4.8).

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че долутегравир или която и да било друга антиретровирусна терапия, не води до излекуване на HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради това пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение на лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Лекарствени взаимодействия

При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори трябва да се избягват фактори, които намаляват експозицията на долутегравир. Това включва едновременно приложение с лекарствени продукти, които намаляват експозицията на долутегравир (напр. антиацитиди, съдържащи магнезий/алуминий, добавки, съдържащи желязо и калций, мултивитаминови и лекарства индуктори, етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), типранавир/ритонавир, рифампицин, жълт кантарион и някои антиепилептични лекарствени продукти) (вж. точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременното приложение на долутегравир с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с долутегравир. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45-59 ml/min) и се препоръчва предпазлив подход. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите и теглото в някои случаи има доказателства за ефект, свързан с лечението. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Ламивудин и долутегравир

Схемата с две лекарства, долутегравир 50 mg веднъж дневно и ламивудин 300 mg веднъж дневно, е изследвана в две големи рандомизирани и заслепени проучвания GEMINI 1 и GEMINI 2 (вж. точка 5.1). Тази схема е подходяща само за лечение на HIV-1 инфекция, при която няма известна или подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори или към ламивудин.

Помощни вещества

Tivicaу съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други средства върху фармакокинетиката на долутегравир

Всички фактори, които намаляват експозицията на долутегравир, трябва да бъдат избягвани при наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори.

Долутегравир се елиминира главно чрез метаболизъм чрез UGT1A1. Долутегравир, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp и BCRP. Поради това, лекарствени продукти, които индуцират тези ензими, могат да понижат плазмената концентрация на долутегравир и да намалят терапевтичния ефект на долутегравир (вж. Таблица 3). Едновременно приложение на долутегравир и други лекарствени продукти, които инхибират тези ензими, може да повиши плазмената концентрация на долутегравир (вж. Таблица 3).

Абсорбцията на долутегравир се намалява от някои антиацидни средства (вж. Таблица 3).

Ефект на долутегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo долутегравир няма ефект върху мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой главен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вж. точка 5.2).

In vitro долутегравир инхибира бъбречния транспортер 2 на органични катиони (OCT2) и мултилекарствения и токсин-екструдирещ транспортер (MATE) 1. *In vivo* при пациенти е наблюдавано понижаване с 10-14% на креатининовия клирънс (секреторната фракция е зависима от транспорта на OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OCT2 и/или MATE-1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 3).

In vitro долутегравир инхибира бъбречните захващащи транспортери, транспортерите на органични аниони (OAT1) и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Не е проучено инхибирането на OAT3 *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 3.

Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутегравир и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 3 (повишаването е означено с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, площта под кривата концентрация-време с “AUC”, максималната наблюдавана концентрация с “C_{max}”, концентрацията в края на дозовия интервал с “C_τ”).

Таблица 3: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
HIV-1 антивирусни средства		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори	Долутегравиρ ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Етравирин ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори намалява плазмената концентрация на долутегравиρ. Препоръчителната доза долутегравиρ при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. Долутегравиρ не трябва да се прилага с етравирин без едновременно приложение с атазанавиρ/ритонавиρ, дарунавир/ритонавиρ или лопинавиρ/ритонавиρ при пациенти, резистентни на интегрази инхибитори (вж. по-надолу в таблицата).
Лопинавиρ/ритонавиρ + етравирин	Долутегравиρ ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир/ритонавиρ + етравирин	Долутегравиρ ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц	Долутегравиρ ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Ефавиренц ↔ (минали контроли) (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравиρ при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с ефавиренц. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегрази инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват ефавиренц (вж. точка 4.4).
Невирапин	Долутегравиρ ↓ (Не е проучено, очаква се намаляване на експозицията, подобно на това, наблюдавано при ефавиренц, поради индукция.)	Препоръчителната доза долутегравиρ при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с невирапин. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегрази инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват невирапин (вж. точка 4.4).

Рилпивирин	Долутегравиr ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир	Долутегравиr ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Тенофовир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир	Долутегравиr ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Атазанавир ↔ (минали контроли) (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата. Дозата на Tivicay не трябва да е по-висока от 50 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир (вж. точка 5.2) поради липса на данни.
Атазанавир/ритонавир	Долутегравиr ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата. Дозата на Tivicay не трябва да е по-висока от 50 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир (вж. точка 5.2) поради липса на данни.
Типранавир/ритонавир (TPV+RTV)	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравиr при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с типранавир/ритонавир. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).
Фозампренавир/ритонавир (FPV+RTV)	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата при липса на резистентност към класа интегразни инхибитори. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват фозампренавир/ритонавир.
Дарунавир/ритонавир	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.

Лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Не е необходимо коригиране на дозата.
Други антивирусни средства		
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутегравир в клинично значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
Други средства		
<i>Блокер на калиевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OCT2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин и долутегравир е противопоказано.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с карбамазепин. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, трябва да се използват алтернативни средства.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (Не е проучвано, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, трябва да се използват алтернативни комбинации, които не включват тези метаболитни индуктори.
<i>Азолови противогъбични средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (Не е проучено)	Не е необходимо коригиране на дозата. Въз основа на данните от други CYP3A4 инхибитори, не се очаква значително повишаване.
<i>Растителни лекарствени продукти</i>		
Жълт кантарион	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с жълт кантарион. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, трябва да се използват алтернативни комбинации, които не включват жълт кантарион.

<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Антиациди, съдържащи магнезий/ алуминий, трябва да се приемат по различно време от приложението на долутеграви́р (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи калций	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитами́ни трябва да се приемат по различно време от приложението на долутеграви́р (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи желязо	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	
Мултивитами́ни	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При едновременно приложение с долутеграви́р 50 mg веднъж дневно: Метформин AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% При едновременно приложение с долутеграви́р 50 mg два пъти дневно: Метформин AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	За да се поддържа гликемичен контрол, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин, при започване и спиране на едновременно приложение на долутеграви́р с метформин. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутеграви́р, заради повишения риск от лактатна ацидоза при тези пациенти, поради повишената концентрация на метформин (точка 4.4).
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Рифампицин	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутеграви́р при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин при липса на резистентност към класа интегрази́н инхибитори. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа

		интегразни инхибитори, тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол (ЕЕ) и Норелгестромин (NGMN)	Долутегравир ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на пероралните контрацептиви при едновременно приложение с долутегравир.
<i>Аналгетици</i>		
Метадон	Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Не е необходимо коригиране на дозата на нито едно от двете лекарства.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал (ЖДРП) трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск от дефекти на невралната тръба при долутегравир (вижте по-долу), включително обмисляне на ефективни методи за контрацепция.

Ако една жена планира бременност, с нея трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с долутегравир.

Бременност

Опитът при хора от проведено в Ботсвана проучване с проследяване на изхода от бременността показва малко увеличение на дефектите на невралната тръба; 7 случая на 3 591 раждания (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) от майки, приемащи схеми с долутегравир към момента на зачеване, в сравнение с 21 случая на 19 361 раждания (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) при жени с експозиция на схеми без долутегравир към момента на зачеване.

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 — 0,1%). Повечето дефекти на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от ембрионалното развитие след зачеването (приблизително 6 седмици след последната менструация). Ако се потвърди бременност през първия триместър, докато се провежда лечение с долутегравир, с пациентката трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с долутегравир спрямо преминаването към друга антиретровирусна схема, като се вземат предвид гестационната възраст и критичният времеви период за развитие на дефекти на невралната тръба.

Данните, анализирани от регистъра на бременност при антиретровирусно лечение, не показват повишен риск от големи вродени дефекти при повече от 600 жени с експозиция на долутегравири по време на бременността, но понастоящем не са достатъчни за определяне на риска от дефекти на невралната тръба.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни не са установени нежелани резултати по отношение на развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3).

Изходът на повече от 1 000 случая на бременност при експозиция през втория и третия триместър от бременността не показва данни за повишен риск от токсичност за плода и новороденото. Долутегравири може да се използват през втория и третия триместър на бременността, когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Долутегравири преминават през плацентата при хора. При бременни жени, инфектирани с HIV, медианата на концентрацията на долутегравири в пъпната връв на фетуса е приблизително 1,3 пъти по-висока в сравнение с плазмената му концентрация в периферната кръв на майката.

Има недостатъчна информация за ефектите на долутегравири върху новородените.

Кърмене

Малко количество долутегравири се екскретират в кърмата (установената медиана на съотношението кърма/плазма на майката за долутегравири е 0,033). Има недостатъчна информация за ефектите на долутегравири при новородени/кърмачета.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравири върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравири върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравири са съобщавани случаи на замайване. При оценка на способността за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на долутегравири.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-тежката нежелана реакция, наблюдавана при един пациент, е реакция на свръхчувствителност, включваща обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4). Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечението, са гадене (13%), диария (18%) и главоболие (13%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се считат за поне възможно свързани с долутегравири са изброени по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
	Нечести	Синдром на имунна реактивация (вж. точка 4.4)**
Психични нарушения	Чести	Безсъние
	Чести	Ярки сънища
	Чести	Депресия
	Чести	Тревожност
	Нечести	Пристъп на паника
	Нечести	Суицидни мисли*, опит за самоубийство* *особено при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване.
	Редки	Извършено самоубийство* * по-специално при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване.
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Много чести	Диария
	Чести	Повръщане
	Чести	Флатуленция
	Чести	Болка в горната коремна област
	Чести	Коремна болка
	Чести	Коремен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза (ALAT) и/или аспартат аминотрансфераза (ASAT)
	Нечести	Хепатит
	Редки	Остра чернодробна недостатъчност, повишен билирубин***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Чести	Сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия
	Нечести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Чести	Повишаване на нивата на креатин фосфокиназа (СРК), повишено тегло

**вижте по-долу Описание на избрани нежелани реакции.

***в комбинация с повишени трансаминази

Описание на избрани нежелани реакции

Промени в лабораторните биохимични показатели

Повишаване на серумния креатинин се наблюдава през първата седмица от лечението с долутегравир, като тези стойности остават стабилни за 48 седмици. Средна промяна от изходната стойност от 9,96 $\mu\text{mol/l}$ е наблюдавана след 48 седмици на лечение. Повишаването на креатинина е сравнимо при различните основни терапевтични схеми. Тези промени не се смятат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулна филтрация.

Коинфекция с хепатит В или С

При проучвания Фаза III, пациентите с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или С, въпреки че честотата на патологични отклонения в ASAT и ALAT е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение. Повишаване на стойностите на чернодробните биохимични показатели във връзка със синдром на имунна реактивация е наблюдавано в началото на лечението с долутегравир при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, особено при тези, при които е спряно лечението за хепатит В (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. Съобщава се и за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимуен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Въз основа на налични данни от текущите проучвания P1093 (ING112578) и ODYSSEY (201296) при 172 кърмачета, деца и юноши (на възраст 4 седмици и по-големи до под 18 години и с телесно тегло най-малко 3 kg), които са получили препоръчителните дози от филмирани таблетки или диспергиращи се таблетки веднъж дневно, няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Понастоящем има ограничен опит с предозиране на долутегравир.

Ограниченият опит от единични по-високи дози (до 250 mg при здрави доброволци) не показва специфични симптоми или признаци, освен изброените като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с долутегравир. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване. Тъй като долутегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, други антивирусни средства, АТС код: J05AJ03

Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е основно за цикъла на репликация на HIV.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчна култура

IC₅₀ за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на моноклеарни клетки от периферна кръв (РВМС) е 0,5 nM, а при използване на МТ-4 клетки е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC₅₀ са наблюдавани за клинични изолати без някаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолата на монофилетични групи А, В, С, D, Е, F и G и група О, средната стойност на IC₅₀ е 0,2 nM (граници 0,02-2,14). Средната IC₅₀ за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (граници 0,09-0,61).

Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с долутегравир и други проучвани антиретровирусни средства: ставудин, абакавир, ефавиренц, невирапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирик и ралтегравир. В допълнение, не са наблюдавани антагонистични ефекти за долутегравир и адефовир, и рибавирин не е показал забележим ефект върху активността на долутегравир.

Ефект на човешки серум

В 100% човешки серум, средното изместване на протеините е 75 пъти, което води до коригирана за протеини стойност на IC₉₀ 0,064 µg/ml.

Резистентност

Резистентност in vitro

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. При използване на лабораторен щам HIV-1 ШВ по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно със субституции на позиции S153Y и F, което води до максимална промяна в чувствителността от 4 пъти (граници 2-4). Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравир в клинични проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани мутации E92Q (FC 3) и G193E (също FC 3). Мутация E92Q е селектирана при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравир, които в последствие са лекувани с долутегравир (вписана като вторична мутация за долутегравир).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, и при петте изолата (след 20 седмици и след това) е наблюдавана мутация R263K. При изолати подтип С (n=2) и А/Г (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, но нелекувани с интегразни инхибитори, с подтип В и С в клиничната програма, но без ефекти върху чувствителността към долутегравир *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутегравир при място-насочени мутантни форми (FC 10), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравир в програмата фаза III.

Първични мутации за ралтегравир/елвитегравир (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) не повлияват чувствителността към долутегравир *in vitro* като единични мутации. При включване на мутации, определени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравир/елвитегравир), към тези първични мутации в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравир все още остава непроменена (FC <2 спрямо дивия тип вирус), с изключение на случая с Q148-мутации, при който FC от 5-10 или по-висока се наблюдава при комбинации от някои вторични мутации. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е потвърден в пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432, започващ с място-насочени мутантни форми, носещи N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (FC остава непроменен около 1). За разлика от това, при започване с мутантни форми, носещи мутация Q148H (FC 1), са наблюдавани различни вторични мутации с последващо повишаване на FC до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (FC спрямо див тип вирус) не е определена. Генотипната резистентност е била по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравир, от пациенти, лекувани с ралтегравир, са анализирани за чувствителност към долутегравир. Долутегравир е показал FC по-малко или равно на 10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

Резистентност in vivo

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + 2 NRTI във фаза II и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n=1 118, проследяване за 48-96 седмици). При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + ламивудин в проучванията GEMINI до седмица 144 (n=716), не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI.

При пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор (изпитване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция с максимум на FC 1,93, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция с максимум на FC 0,92 и един участник е имал предшестващи интегразни мутации, и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с интегразно резистентен вирус чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори (проучване VIKING-3) са селектирани следните мутации при 32-ма пациенти с дефиниран по протокол вирусологичен неуспех (PDVF) на 24-та седмица и със съответстващи генотипове (всички лекувани с долутегравир 50 mg два пъти дневно + оптимизирана подлежаща терапия): 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) и E157E/Q (n=1). Резистентността към интегразни инхибитори, появяваща се по време на лечението, обикновено е наблюдавана при пациенти с анамнеза за Q148-мутация (при започване на лечението или по анамнестични данни). Други петима участници са претърпели PDVF между 24-та седмица и 48-ма седмица и 2-ма от тези 5 са имали мутации, възникнали по време на лечението. Мутациите, възникнали по време на лечението или комбинациите от наблюдаваните мутации са L74I (n=1), N155H (n=2).

Изпитването VIKING-4 проучва долутегравир (плюс оптимизирана подлежаща терапия) при участници с първична генотипна резистентност към интегразни инхибитори при скрининга при 30 участници. Наблюдаваните мутации, възникнали по време на лечението, са в съответствие с тези, наблюдавани в проучването VIKING-3.

При педиатрични пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор, субституция G118R, свързана с интегразния инхибитор, е наблюдавана при 5/159 пациенти, лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема. От тези петима, 4-ма участници са имали допълнителни интегразни субституции, както следва: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. При четирима от петимата участници с възникваща G118R има налични фенотипни данни. FC на долутегравир (промяна в пъти в сравнение с див тип вирус) при тези четирима участници е вариала от 6 до 25 пъти.

Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти върху QTc интервала при дози, надвишаващи клиничната доза приблизително три пъти.

Клинична ефикасност и безопасност

Пациенти без предшестващо лечение

Ефикасността на долутегравир при лица, инфектирани с HIV, без предшестваща терапия, се основава на анализ на данни на 96-та седмица от две рандомизирани, международни, двойнослепи, активно контролирани проучвания, SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467). Това се подкрепя от данни на 96-та седмица от отворено, рандомизирано и активно-контролирано проучване FLAMINGO (ING114915) и допълнителни данни от отворената фаза на проучването SINGLE до 144-та седмица. Ефикасността на долутегравир в комбинация с ламивудин при възрастни се подкрепя от наличните до 144-та седмица данни от две идентични 148-седмични, рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, неинфериорни проучвания GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543).

В SPRING-2 822 възрастни са рандомизирани и са получавали поне една доза долутегравир 50 mg веднъж дневно или ралтегравир (RAL) 400 mg два пъти дневно, като и в двата случая са прилагани с ABC/3TC или TDF/FTC. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 36 години, 14% са били жени, 15% не са били от бялата раса, 11% са имали коинфекция с хепатит В и/или С, а 2% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение.

В SINGLE 833 участници са рандомизирани и са получавали поне една доза долутегравир 50 mg веднъж дневно с фиксирана доза абакавир-ламивудин (Долутегравир + ABC/3TC) или фиксирана доза ефавиренц-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 35 години, 16% са били жени, 32% не са били от бялата раса, 7% са имали коинфекция с хепатит С, а 4% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение.

Първичната крайна точка и другите резултати на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) за SPRING-2 и SINGLE са показани в Таблица 5.

Таблица 5. Отговор в SPRING-2 и SINGLE на 48-ма седмица (Алгоритъм тип “snapshot”, <50 копия/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Долутегравир 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411	Долутегравир 50 mg + ABC/3TC веднъж дневно N=414	EFV/TDF/FTC веднъж дневно N=419
HIV-1 РНК <50 копия/ml	88%	85%	88%	81%
Разлика в лечението*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Липса на вирусологичен отговор†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 РНК <50 копия/ml от изходните ковариати				
Изходен вирусен товар (копия/ml)				
≤100 000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Изходни CD4+ (клетки/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <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%)
Подлежаща терапия с NRTI				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Пол				
Мъжки	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Раса				
Бяла	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-американски/ Африкански произход/Друга	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Възраст (години)				
<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%)
Медиана на промяната на CD4 от изходните стойности	230	230	246‡	187‡
<p>* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори. † Включва лица, при които основната терапевтична схема е сменена с нов клас или основната терапевтична схема е сменена без това да е разрешено по протокол, или поради липса на ефикасност преди 48-ма седмица (само за SPRING-2), лица, които са спрели лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност, както и лица, които са имали ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Коригираната средна разлика в лечението е била статистически значима (p<0,001)</p>				

В проучването SPRING-2, на 48-ма седмица, долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир, а в проучването SINGLE долутегравир + ABC/3TC показва превъзходство спрямо ефавиренц/TDF/FTC (p=0,003), таблица 5 по-горе. В проучването SINGLE медианата на времето до вирусна супресия е по-малка при пациентите, лекувани с долутегравир (28 спрямо 84 дни, (p<0,0001, предварително определен и коригиран за множественост анализ).

Резултатите на 96-та седмица са в съответствие с тези, наблюдавани на 48-ма седмица. В проучването SPRING-2 долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир (вирусна супресия при 81% спрямо 76% от пациентите) и е с медиана на промяна в броя на CD4

съответно 276 спрямо 264 клетки/mm³. В проучването SINGLE, долутегравир + ABC/3ТС показва превъзходство спрямо EFV/TDF/FTC (вирусна супресия при 80% спрямо 72%, разлика в лечението 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006 и с коригирана средна промяна в броя на CD4 съответно 325 спрямо 281 клетки/mm³. На 144-та седмица в отворената фаза на проучването SINGLE се поддържа вирусологична супресия, рамото на долутегравир + ABC/3ТС (71%) показва превъзходство спрямо рамото на EFV/TDF/FTC (63%), разликата в лечението е 8,3% (2,0, 14,6).

В проучването FLAMINGO (ING114915), отворено, рандомизирано и активно-контролирано проучване, 484 инфектирани с HIV-1 възрастни, които не са приемали антиретровирусна терапия, са приемали една доза долутегравир 50 mg веднъж дневно (n=242) или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 mg/100 mg веднъж дневно (n=242) заедно с ABC/3ТС или TDF/FTC. Медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е била 34 години, 15% са били жени, 28% не са били от бялата раса, 10% са имали коинфекция с хепатит В и/или С и 3% са били CDC клас С; тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение. Вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на долутегравир (90%) е по-висока в сравнение с групата на DRV/r (83%) на 48-ма седмица. Коригираната разлика в съотношението и 95% CI са 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. На 96-та седмица, вирусологичната супресия в групата на долутегравир (80%) е по-висока спрямо групата на DRV/r (68%), (коригирана разлика в лечението [Долутегравир-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2].

В идентични 148-седмични, рандомизирани, двойнослепи проучвания GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), 1 433 инфектирани с HIV-1 възрастни участници, които не са приемали антиретровирусна терапия са рандомизирани или на схема с две лекарства, долутегравир 50 mg плюс ламивудин 300 mg веднъж дневно, или на схема с три лекарства, долутегравир 50 mg веднъж дневно с фиксирана доза TDF/FTC. Участниците са включени със скрининг на плазмена HIV-1 РНК от 1 000 копия/ml до ≤ 500 000 копия/ml. В сборният анализ на изходно ниво медианата на възрастта на пациентите е 33 години, 15% са жени, 31% не са от бялата раса, 6% имат коинфекция с хепатит С и 9% са CDC стадий 3. Приблизително една трета от пациентите са инфектирани с HIV различен от В подтип. Тези характеристики са сходни при различните групи на лечение. Вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на долутегравир плюс ламивудин не превъзхожда тази в групата на долутегравир плюс TDF/FTC на 48-ма седмица, както е показано в Таблица 6. Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези от отделните проучвания, за които първичната крайна точка е постигната (разлика в дяла <50 копия/ml плазмена HIV-1 РНК на седмица 48 въз основа на Алгоритъм тип “snapshot”). Коригираната разлика е -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) за GEMINI-1 и -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) за GEMINI-2 с предварително определена разлика за не по-малка ефикасност от 10%.

Таблица 6 Отговор (<50 копия/ml, snapshot) в GEMINI 1 + 2, сборни данни на седмица 48.

	Долутегравир + 3ТС (N=716) n/N (%)	Долутегравир + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Общ брой пациенти	655/716 (91)	669/717 (93)
	коригирана разлика -1,7% (CI 95-4,4; 1,1) ^a	
по HIV-1 RNA на изходно ниво		
≤100 000 копия/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 копия/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
по CD4+		
≤200 клетки/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 клетки/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
по HIV-1 подтип		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Различен от B	231/249 (93)	217/229 (95)
Рибанд до седмица 48 ^b		
	6 (<1)	4 (<1)
Средна промяна в броя на CD4 от изходно ниво на седмица 48, клетки/mm ³	224	217
^a коригирана спрямо изходните стратификационни фактори: плазмена HIV-1 РНК (≤100 000 копия/ml спрямо >100 000 копия/ml) и брой на CD4+ клетки (≤200 клетки/mm ³ спрямо >200 клетки/mm ³).		
^b Потвърдени плазмени нива на HIV-1 РНК до ≥200 копия/ml след потвърдена преди това супресия до <200 копия/ml.		

На 96-та седмица и на 144-та седмица в проучванията GEMINI долната граница на 95%-ния доверителен интервал за коригираната разлика в лечението при дела на участници с HIV-1 РНК < 50 копия/ml (“snapshot”) е над границата за неинфериорност -10%, както при отделните проучвания, така и при сборния анализ, вижте Таблица 7.

Таблица 7 Вирусологични резултати (алгоритъм тип “snapshot”) в GEMINI 1 + 2, сборни данни на седмица 96 и седмица 144

	Сборни данни* от GEMINI-1 и GEMINI-2			
	DTG + 3ТС N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3ТС N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Седмица 96		Седмица 144	
HIV-1 РНК <50 копия/ml	86%	90%	82%	84%
Разлика в лечението[†] (95%-ен доверителен интервал)	-3.4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Липса на вирусологичен отговор	3%	2%	3%	3%
Причини				
Данни в прозореца, ≥50 копия/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Прекратено участие поради липса на ефикасност	1%	<1%	1%	<1%
Прекратено участие по други причини, ≥50 копия/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Промяна на антиретровирусната терапия	<1%	<1%	<1%	<1%

	Сборни данни* от GEMINI-1 и GEMINI-2			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
Без вирусологични данни в прозореца на седмица 96/седмица 144	11%	9%	15%	14%
<u>Причини</u>				
Прекратено участие поради нежелано събитие или смърт	3%	3%	4%	4%
Прекратено участие по други причини	8%	5%	11%	9%
Недостъпен за проследяване	3%	1%	3%	3%
Оттеглено съгласие	3%	2%	4%	3%
Отклонения от протокола	1%	1%	2%	1%
Решение на лекаря	1%	<1%	2%	1%
Липсват данни по време на прозореца, участието в проучването продължава	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=долутегравирир				
* Резултатите от сборния анализ съответстват на тези при отделните проучвания.				
† На базата на СМН-стратифициран анализ, коригиран за следните фактори на стратификация на изходното ниво: HIV-1 РНК в плазмата ($\leq 100\,000$ копия/ml спрямо $>100\,000$ копия/ml) и брой на CD4+ клетките (≤ 200 клетки/mm ³ спрямо >200 клетки/mm ³). Сборният анализ е стратифициран и по проучване. Оценката е извършена, като се използва граница за неинфериорност (не по-малка ефикасност) 10 %.				
N = Брой на лицата във всяка група на лечение				

Средното увеличение на броя CD4+ Т-клетки към седмица 144 е 302 клетки/mm³ в рамото на долутегравирир плюс ламивудин и 300 клетки/mm³ в рамото на долутегравирир плюс тенофовир/емтрицитабин.

Резистентност, възникваща в хода на лечението при пациенти с неуспешна терапия, които не са лекувани преди

По време на лечение от 96 седмици в проучванията SPRING-2 и FLAMINGO и 144 седмици в проучването SINGLE в рамената, включващи долутегравирир, не са наблюдавани случаи на първична резистентност, възникваща в хода на лечението, към интегразния клас или класа на NRTI. В сравнителните рамена в проучването FLAMINGO при пациенти, лекувани с дарунавир/г, също липсва резистентност, възникваща в хода на лечението. В SPRING-2 четирима пациенти в рамото на RAL са с неуспех, с големи NRTI мутации и един е с резистентност към ралтегравирир; в проучването SINGLE шестима пациенти в рамото на EFV/TDF/FTC са с неуспех, с мутации, свързани с NNRTI резистентност и един е развил голяма NRTI мутация. В продължение на 144 седмици в проучванията GEMINI-1 и GEMINI-2 не са наблюдавани случаи на резистентност, възникваща в хода на лечението, към интегразния клас или към класа на NRTI в рамото на лечение с Долутегравирир+3TC или в сравнителното рамо Долутегравирир+TDF/FTC.

Пациенти с предшестващ неуспех от лечението, но без експозиция на класа интегразни инхибитори

В международното, многоцентрово, двойносляпо проучване SAILING (ING111762), 719 възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1, с предшестваща антиретровирусна терапия (АРТ), са рандомизирани и са приемали долутегравирир 50 mg веднъж дневно или ралтегравирир 400 mg два пъти дневно с избрана от изследователя основна терапевтична схема, състояща се от до 2 средства (включваща най-малко едно напълно активно средство). На изходно ниво средната възраст на пациентите е била 43 години, 32% са били жени, 50% не са били от бялата раса, 16% са имали коинфекция с хепатит В и/или С, а 46% са били CDC клас С. Всички пациенти са имали резистентност към най-малко два класа АРТ, а 49% от участниците са имали резистентност към най-малко 3 класа АРТ в началото на лечението.

Резултатите на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) за SAILING са показани в Таблица 8.

Таблица 8 Отговор в SAILING на 48-ма седмица (Алгоритъм тип “snapshot”, <50 копия/ml)

	Долутегравир 50 mg веднъж дневно + BR N=354§	RAL 400 mg два пъти дневно + BR N=361§
HIV-1 РНК <50 копия/ml	71%	64%
Коригирана разлика в лечението‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Липса на вирусологичен отговор	20%	28%
HIV-1 РНК <50 копия/ml от изходните ковариати		
Изходен вирусен товар (копия/ml)		
≤50 000 копия/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 копия/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Изходни CD4+ (клетки/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 до <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 до <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Основна терапевтична схема		
Скор за генотипна чувствителност* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Скор за генотипна чувствителност* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Приложение на DRV в основна терапевтична схема		
Без приложение на DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Приложение на DRV с първични PI мутации	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Приложение на DRV без първични PI мутации	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Пол		
Мъжки	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Женски	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Раса		
Бяла	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афро-американски/Африкански произход/Друга	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Възраст (години)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV подтип		
Монофилетична група В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Монофилетична група С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Други†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Средно повишаване на CD4+ Т клетки (клетки/mm ³)	162	153
‡ Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори.		
§ 4 участници са изключени от анализа за ефикасност поради интегритет на данните на едно от местата за изпитване.		
*Скорът за генотипна чувствителност (GSS) е дефиниран като общия брой АРТ в основната терапевтична схема, към който вирусният изолат на определен участник е показал чувствителност на изходно ниво при тестове за генотипна резистентност.		
†Други включени монофилетични групи: Комплекс (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), всички други <10.		

В проучването SAILING вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата, приемаща Tivicay (71%) е със статистическо превъзходство в сравнение с групата, приемаща ралтегравир (64%) на 48-ма седмица (p=0,03).

Статистически по-малко участници са с неуспех от терапията, поради резистентност към интегразни инхибитори, възникнала в хода на терапията, с Tivicay (4/354, 1%), в сравнение с ралтегравир (17/361, 5%) (p=0,003) (вж. „Резистентност in vivo” по-горе за повече информация).

Пациенти с неуспех от предходно лечение, което е включвало интегразен инхибитор (и резистентност към класа интегразни инхибитори)

В многоцентровото, отворено, еднорупово проучване VIKING-3 (ING112574), възрастни, инфектирани с HIV-1, с предшестваща експозиция на АРТ, с вирусологичен неуспех и данни за настояща или налична в миналото резистентност към ралтегравир и/или елвитегравир, приемат Tivicay 50 mg два пъти дневно с настоящата си неуспешна основна терапевтична схема за 7 дни, но с оптимизирана основна АРТ от 8-мия ден. В проучването са включени 183 пациенти, 133 с резистентност към интегразни инхибитори при скрининга и 50 само с анамнестични данни за резистентност (но не и при скрининга). Ралтегравир/елвитегравир е част от настоящата неуспешна терапевтична схема при 98/183 пациенти (част от предшестващи неуспешни терапии при другите). В началото на лечението средната възраст на пациентите е 48 години, 23% са жени, 29% не са от бялата раса и 20% са с коинфекция с хепатит В и/или С. Медианата на изходните стойности на CD4+ е 140 клетки/mm³, медианата на продължителността на предшестващата АРТ е 14 години, а 56% от пациентите са с CDC Клас С. Участниците показват резистентност към различни класове АРТ на изходно ниво: 79% са с ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI и 71% ≥2 PI големи мутации; 62% имат различен от R5 вирус.

Средната промяна на HIV РНК спрямо изходното ниво, на 8-ми ден (първична крайна точка) е -1,4log₁₀ копия/ml (95% CI -1,3 – -1,5log₁₀, p<0,001). Отговорът е свързан с изходния INI мутационен път, както е показано в Таблица 9.

Таблица 9 Вирусологичен отговор (8-ми ден) след 7 дни функционална монотерапия при пациенти, приемащи RAL/EVG като част от настояща неуспешна терапевтична схема, VIKING 3

Изходни параметри	Долутегравир 50 mg два пъти дневно N=88*		
	n	Средна (SD) плазмена HIV-1 РНК log ₁₀ c/ml	Медиана
Група с установена интегразна мутация на изходно ниво, с настоящ прием на RAL/EVG			
Първична мутация, различна от Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 вторична мутация ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 вторична мутация ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* От 98 на RAL/EVG като част от настоящ терапевтичен режим с неуспех, 88 са имали установени първични INI мутации на изходно ниво и плазмен HIV-1 РНК резултат за оценка на 8-ми ден
^a Включени първични IN резистентни мутации N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
^b Вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

При пациенти без първична мутация, установена на изходно ниво (N=60) (т.е. RAL/EVG, които не са част от настояща неуспешна терапия), е имало 1,63 log₁₀ намаляване на вирусния товар на 8-мия ден.

След фазата на функционална монотерапия, участниците са имали възможността за повторно оптимизиране на основната терапевтична схема, когато това е било изпълнимо. Общият

процент на пациенти с отговор в продължение на 24-седмична терапия, 69% (126/183), като цяло се запазва до седмица 48 с 116/183 (63%) от пациентите с HIV-1 РНК <50 копия/ml (ИТТ-Е, Алгоритъм тип „snapshot“). Когато се изключат пациентите, които са спрели терапията поради липса на ефикасност и тези с големи отклонения от протокола (неточно дозиране на долутегравир, прием на забранено съпътстващо лечение), а именно „популацията с вирусологичен отговор“, съответният процент на отговор е 75% (120/161, 24-та седмица) и 69% (111/160, 48-ма седмица).

Отговорът е по-нисък при пациенти с налична изходна Q148-мутация и особено при наличие на ≥ 2 вторични мутации, Таблица 10. Общият скор за чувствителност (OSS) на оптимизираната основна терапевтична схема не е свързан с отговора на 24-та седмица, нито с отговора на 48-ма седмица.

Таблица 10 Отговор по резистентност на изходно ниво, VIKING-3. Популация с вирусологичен отговор (HIV-1 РНК <50 копия/ml, Алгоритъм тип “snapshot”)

Група с установена интегразна мутация	24-та седмица (N=161)					48-ма седмица (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Общо	Общо
Без първични IN мутации ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Първични мутации, различни от Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 вторична мутация ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 вторични мутации ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Анамнестични или фенотипни данни за резистентност само към интегразни инхибитори.
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: комбинирана генотипна и фенотипна резистентност (Monogram Biosciences Net Assessment)

Медианата на промяната на броя на CD4+ Т клетките от изходната стойност за VIKING-3, въз основа на данни от наблюдението е 61 клетки/mm³ на 24-та седмица и 110 клетки/mm³ на 48-ма седмица.

В двойносляпото, плацебо-контролирано проучване VIKING-4 (ING116529) 30 възрастни, инфектирани с HIV-1, с предшестваща експозиция на АРТ и с първична генотипна резистентност към интегразни инхибитори при скрининга, са рандомизирани да приемат долутегравир 50 mg два пъти дневно или плацебо заедно с настоящата си неуспешна терапия за 7 дни, последвано от отворена фаза, в която всички пациенти са приемали долутегравир. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 49 години, 20% са били жени, 58% не са били от бялата раса и 23% са имали коинфекция с хепатит В и/или С. Медианата на CD4+ на изходно ниво е била 160 клетки/mm³, медианата на продължителност на предшестващата АРТ е била 13 години и 63% са били CDC Клас С. Участниците, показали резистентност към различни класове АРТ на изходно ниво: 80% са имали ≥ 2 NRTI, 73% ≥ 1 NNRTI и 67% ≥ 2 PI големи мутации; 83% са имали различен от R5 вирус. Шестнадесет от 30 участници (53%) са били с Q148 вирус на изходно ниво. Първичната крайна точка на 8-ми ден показва, че долутегравир 50 mg два пъти дневно превъзхожда плацебо, с коригирана средна разлика в лечението за промяната от изходното ниво в плазмената HIV-1 РНК от -1,2 log₁₀ копия/ml (95% CI -1,5 - -0,8 log₁₀ копия/ml, p<0,001). Отговорите на 8-ми ден в това плацебоконтролирано проучване са в

пълно съответствие с тези, наблюдавани във VIKING-3 (което не е плацебоконтролирано), включително категориите резистентност към интегразни инхибитори на изходно ниво. На 48-ма седмица 12/30 (40%) участници са имали HIV-1 РНК <50 копия/ml (ITT-E, алгоритъм Snapshot).

В комбиниран анализ на VIKING-3 и VIKING-4 (n=186, популация с вирусологичен отговор), процентът на участниците с HIV РНК <50 копия/ml на 48-ма седмица е 123/186 (66%). Процентът на участниците с HIV РНК <50 копия/ml е 96/126 (76%) за мутации, които не са Q148, 22/41 (54%) за Q148+1 и 5/19 (26%) за Q148+≥2 вторични мутации.

Педиатрична популация

Във Фаза I/II на текущо 48-седмично многоцентрово, отворено проучване (P1093/ING112578) са оценени фармакокинетичните параметри, безопасността, поносимостта и ефикасността на долутегравир филмирани таблетки и диспергиращи се таблетки, след прилагане веднъж дневно, в комбинирани терапевтични схеми при инфектирани с HIV-1 кърмачета, деца и юноши на възраст ≥ 4 седмици до < 18 години, мнозинството от които са лекувани преди това.

Резултатите за ефикасността (таблица 11) включват участници, които получават веднъж дневно препоръчителните дози филмирани таблетки или диспергиращи се таблетки.

Таблица 11 Антивирусна и имунологична активност през седмица 24 и седмица 48 при педиатрични пациенти

	Седмица 24 N=75		Седмица 48 N=66	
	n/N	% (95 % CI)	n/N	% (95 % CI)
Дял на участници с HIV РНК <50 копия/ml ^{a, 6}	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
Дял на участници с HIV РНК <400 копия/ml ⁶	62/75	82,7 (72,2, 90,4)	53/66	80,3 (68,7, 89,1)
	Медиана (n)	(Q1, Q3)	Медиана (n)	(Q1, Q3)
Промяна от изходно ниво на броя на CD4+ клетките (клетки/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Промяна от изходно ниво на процента на CD4+	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3= съответно първи и трети квартили.				
^a Резултати <200 копия/ml от изследване на HIV-1 РНК с използване на LLOD 200 копия/ml са цензурирани до >50 копия/ml в този анализ.				
⁶ В анализите е използван алгоритъм тип „Snapshot“.				

При участници с вирусологичен неуспех, 5/36 придобиват субституция G118R за интегразен инхибитор. От тези петима, 4 участници имат допълнителни субституции, свързани с интегразен инхибитор, както следва: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. При четирима от петимата участници с възникваща G118R има налични фенотипни данни. FC на долутегравир (промяна в пъти в сравнение с див тип вирус) при тези четирима участници варира от 6 до 25 пъти.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tivicay при педиатрични пациенти с HIV-инфекция на възраст от 4 седмици до под 6 години (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Няма налични данни за употребата на долутегравир плюс ламивудин като схема на лечение с две лекарства при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на долутегравир са сходни при здрави и при инфектирани с HIV лица. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир е ниска до умерена. В проучвания Фаза I при здрави доброволци интраиндивидуалната CVb% за AUC и C_{max} е от ~20 до 40%, а St от 30 до 65% в различните проучвания. Интраиндивидуалната фармакокинетична вариабилност на долутегравир е по-висока при участниците, инфектирани с HIV, отколкото при здравите. Интериндивидуалната вариабилност (CVw%) е по-ниска от интраиндивидуалната.

Филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не са с една и съща бионаличност. Относителната бионаличност на диспергиращите се таблетки е приблизително 1,6 пъти по-висока в сравнение с филмираните таблетки. Следователно доза 50 mg долутегравир, приложена под формата на филмирана(и) таблетка(и) ще има експозиция, сходна с доза 30 mg долутегравир, приложена под формата на шест 5 mg диспергиращи се таблетки. По подобен начин, доза 40 mg долутегравир, приложена под формата на четири 10 mg филмирани таблетки ще има експозиция, сравнима с доза 25 mg долутегравир, приложена под формата на пет 5 mg диспергиращи се таблетки.

Абсорбция

След перорално приложение на филмираните таблетки или диспергиращите се таблетки долутегравир се абсорбира бързо, с медиана на T_{max} 1 до 3 часа след прием на дозата.

Храната увеличава степента и намалява скоростта на абсорбция на долутегравир. Бионаличността на долутегравир зависи от съдържанието на храната: храни с ниско, умерено и високо съдържание на мазнини повишават $AUC_{(0-\infty)}$ на долутегравир, съответно с 33%, 41% и 66%, повишават C_{max} с 46%, 52% и 67% и удължават T_{max} до 3, 4 и 5 часа от 2 часа на гладно при филмираните таблетки. Тези повишения могат да бъдат клинично значими при наличие на известна резистентност към класа интегразни инхибитори. По тази причина, при пациенти, инфектирани с HIV, с резистентност към класа интегразни инхибитори, се препоръчва Tivicay да бъде приеман с храна (вж. точка 4.2).

Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена.

Разпределение

Въз основа на *in vitro* данни, долутегравир се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, привидният обем на разпределение при пациенти, инфектирани с HIV, е 17 l до 20 l. Свързването на долутегравир с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравир. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравир в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерено чернодробно увреждане.

Долутегравир се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). При 13 участници без предшестваща терапия на стабилен режим на лечение с долутегравир плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутегравир в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на свободното вещество и е над IC50).

Долутегравир се открива в мъжките и женски полови пътища. AUC в цервикавагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

Биотрансформация

Долутегравир се метаболизира главно посредством глюкурониране чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента. Долутегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непромененото активно вещество е в ниска степен (< 1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени във фецеса. Не е известно дали цялото това количество или само част от него се дължат на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното вещество. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината под формата на етер глюкуронид на долутегравир (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, образуван от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0% от общата доза).

Лекарствени взаимодействия

In vitro долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ($IC_{50} > 50 \mu M$) на ензимите цитохром P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридин дифосфат глюкуронозил трансфераза (UGT)1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на главни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

In vitro, долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

Елиминиране

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 л/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Линейност/нелинейност

Линейността на фармакокинетиката на долутегравир е зависима от дозата и лекарствената форма. След перорално приложение на лекарствената форма филмирани таблетки, като цяло, долутегравир е показал нелинейна фармакокинетика с по-малко от дозо-пропорционално повишаване на плазмената експозиция от 2 до 100 mg. Въпреки това, повишаването на експозицията на долутегравир изглежда пропорционално на дозата от 25 mg до 50 mg за лекарствената форма филмирани таблетки. При прием на 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно, експозицията в рамките на 24 часа е приблизително двойна в сравнение с 50 mg филмирани таблетки, приети веднъж дневно.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участници, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутегравир (ING111521), са показали бърза и дозозависима антивирусна активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с 2,5 log₁₀ на ден 11 за доза от 50 mg. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg филмирани таблетки.

ФК/ФД моделиране, използващо сборни данни от клинични проучвания при пациенти с интегразна резистентност предполага, че повишаване на дозата от 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно на 100 mg филмирани таблетки два пъти дневно може да увеличи ефикасността на долутегравир при пациенти с интегразна резистентност и ограничени възможности за лечение, поради повишена резистентност към много класове. Процентът на участниците, при които се наблюдава отговор (HIV-1 РНК <50 с/мл) на 24-та седмица, се предполага да се увеличи с около 4-18% при участници с Q148 + ≥2 вторични мутации

G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Въпреки че тези симулирани резултати не са потвърдени в клинични проучвания, тази висока доза може да се обмисли при наличие на Q148 + ≥ 2 вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I при пациенти с ограничени възможности за лечение като цяло, поради повишена резистентност към много класове. Няма клинични данни за безопасност или ефикасност на дозата от 100 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Едновременно лечение с атазанавир значително повишава експозицията на долутегравир и не трябва да се прилага в комбинация в такава висока доза, тъй като безопасността при такава експозиция на долутегравир не е установена.

Специални популации пациенти

Деца

Фармакокинетиката на долутегравир прилаган веднъж дневно под формата на филмирани таблетки и диспергиращи се таблетки при инфектирани с HIV-1 кърмачета, деца и юноши на възраст ≥ 4 седмици до < 18 години е оценена в две текущи проучвания (P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Симулираната плазмената експозиция в стационарно състояние при приложение веднъж дневно на зависещи от теглото дози, е обобщена в таблица 12.

Таблица 12 Обобщение на симулирани ФК параметри на долутегравир при приложение веднъж дневно на съобразени с теглото дози при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1

Диапазон на теглото (kg)	Лекарствена форма на дозата долутегравир ^a	Доза веднъж дневно (mg)	ФК параметър Средно геометрична стойност (90 % CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 ч.} (µg*ч/ml)	C _{24 ч.} (ng/ml)
3 до <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 до <10 ^б	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 до <10 ^в	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 до <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 до <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 до <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 до <30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 до <35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Цел: Средно геометрична стойност				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT= диспергираща се таблетка FCT=филмирана таблетка а. Бионаличността на долутегравир DT е ~1,6 пъти по-голяма от тази на долутегравир FCT. б. < 6-месечна възраст в. ≥ 6-месечна възраст					

Симулираната плазмена експозиция в стационарно състояние при алтернативно прилагане два пъти дневно на съобразени с теглото дози, са обобщени в таблица 13. За разлика от прилагането веднъж дневно, симулираните данни за алтернативно прилагане два пъти дневно не са потвърдени при клинични изпитвания.

Таблица 13 Обобщение на симулирани ФК параметри на долутегравир при алтернативно прилагане два пъти дневно на съобразени с теглото дози при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1

Диапазон на теглото (kg)	Лекарствена форма на дозата долутегравир ^а	Доза два пъти дневно (mg)	ФК параметър		
			Средна геометрична стойност (90 % CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12ч} (µg*ч/ml)	C _{12ч} (ng/ml)
6 до <10 ^б	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 до <10 ^в	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 до <14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 до <20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 до <25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 до <30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 до <35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)

DT= диспергираща се таблетка
FCT=филмирана таблетка
а. Бионаличността на долутегравир DT е ~1,6 пъти по-голяма от тази на долутегравир FCT.
б. < 6-месечна възраст
в. ≥ 6-месечна възраст

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни е показал, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир при лица на възраст >65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на единична доза от 50 mg филмирани таблетки долутегравир е проведено при лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min) и е сравнено със здрави контроли. Експозицията на долутегравир е намалена с приблизително 40% при участници с тежко бъбречно увреждане. Механизмът за понижението не е известен. Не се

счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Tivicaу не е проучван при пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg филмирани таблетки долутегравир е приложена на 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е подобна, 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на свободен долутегравир е наблюдавано при участниците с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на Tivicaу не е проучен.

Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В мета-анализ с използване на фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, водещ до слабо метаболизиране на долутегравир, са имали 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

Пол

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир.

Раса

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукълбо (САЩ).

Коинфекция с хепатит В или С

Популационен фармакокинетичен анализ е показал, че коинфекция с вируса на хепатит С не е имала клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Данните за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и в *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи. Долутегравир не е карциногенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Долутегравир не е повлиял фертилитета при мъжки или женски плъхове в дози до 1 000 mg/kg дневно, най-високата изпитвана доза (24 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

При проучвания за репродуктивна токсичност при животни е установено, че долутегравир преминава през плацентата.

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогеност (27 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

Пероралното приложение на долутегравир на бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно

от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,40 пъти клиничната експозиция при хора при прием на 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,40 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове, приложението на долутегравир е довело до два смъртни случая при индивиди в периода преди отбиването при 75 mg/kg/ден. По време на лечението на индивидите в периода преди отбиването, средното увеличаване на телесното тегло в тази група се е понижило и понижаването се е наблюдавало по време на цялото проучване при женските индивиди в периода след отбиването. Системната експозиция на долутегравир при тази доза (въз основа на AUC) е била ~17-20 пъти по-висока от препоръчаната педиатрична експозиция при хора. Не е имало нови идентифицирани таргетни органи при младите индивиди в сравнение с възрастните. В пре-/постнаталното проучване при плъхове за проследяване на развитието е наблюдавано понижение на телесното тегло на развиващото се потомство по време на лактацията при токсична за майката доза (приблизително 27 пъти човешката експозиция при максималната препоръчителна доза при хора).

Ефектът на продължително ежедневен лечение с високи дози долутегравир е оценено в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е бил гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 21 и съответно 0,82 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално прилагане на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m² е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестинална непоносимост при маймуни настъпва при 15 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 5 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m² за клинична доза от 50 mg два пъти дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев нишестен гликолат
Натриев стеарилфумарат

Покритие на таблетката

Поли(винилов алкохол) частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Жълт железен оксид (E172) (за 25 mg и 50 mg таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

5 години

Tivicay 25 mg филмирани таблетки

4 години

Tivicay 50 mg филмирани таблетки

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя.

Tivicay 25 mg и 50 mg филмирани таблетки

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност) с полипропиленови капачки на винт, защитени от деца, с полиетиленово индукционно термозапечатващо покритие. Бутилките съдържат 30 или 90 филмирани таблетки.

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Всяка бутилка съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2014 г.

Дата на последно подновяване: 21 септември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicay 5 mg диспергиращи се таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 5 mg долутегравир (*dolutegravir*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 6 mm, с вдлъбнато релефно означение „SV H7S“ от едната страна и „5“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tivicay е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) възрастни, юноши и деца на възраст най-малко 4 седмици или по-големи, и с телесно тегло най-малко 3 kg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tivicay трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни

Пациенти, инфектирани с HIV-1, без документирана или клинично подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори

Препоръчителната доза долутегравир е 30 mg (шест 5 mg диспергиращи се таблетки) перорално веднъж дневно.

Долутегравир трябва да се прилага два пъти дневно при тази популация, когато се прилага едновременно с някои лекарства (напр. ефавиренц, невирапин, типранавир/ритонавир или рифампицин). Вижте точка 4.5.

Пациенти, инфектирани с HIV-1, с резистентност към класа интегразни инхибитори (документирана или клинично подозирана)

Препоръчителната доза долутегравир е 30 mg (шест 5 mg диспергиращи се таблетки) два пъти дневно.

Моделирането предполага, че при наличие на документирана резистентност, която включва Q148 + ≥ 2 вторични мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, може да се обмисли повишаване на дозата при пациенти с ограничени възможности за лечение (по-малко от 2 активни вещества) поради повишена резистентност към много класове (вж. точка 5.2).

Решението, да се прилага долутегравир при тези пациенти, трябва да се вземе според типа резистентност към интегразни инхибитори (вж. точка 5.1).

Юноши, деца и кърмачета на и над 4-седмична възраст и с телесно тегло най-малко 3 kg

Пациенти, инфектирани с HIV-1, без резистентност към класа интегразни инхибитори
Препоръчителната доза долутегравир се определя според телесното тегло и възрастта (вж. таблица 1 и точка 5.2).

Таблица 1 Препоръки за дозиране на диспергиращи се таблетки при педиатрични пациенти

Телесно тегло (kg)	Доза
3 до по-малко от 6	5 mg веднъж дневно
6 до по-малко от 10 < 6 месеца	10 mg веднъж дневно
≥ 6 месеца	15 mg веднъж дневно
10 до по-малко от 14	20 mg веднъж дневно
14 до по-малко от 20	25 mg веднъж дневно
20 или повече	30 mg веднъж дневно

Като алтернатива, ако се предпочита, дозата може да се раздели на 2 равни части, като едната половина се приема сутрин, а другата половина се приема вечер (вж. Таблица 2 и точка 5.2).

Таблица 2 Препоръки за други варианти на дозиране на диспергиращи се таблетки при педиатрични пациенти

Телесно тегло (kg)	Доза
3 до по-малко от 6	---
6 до по-малко от 10 < 6 месеца	5 mg два пъти дневно
≥ 6 месеца	10 mg два пъти дневно
10 до по-малко от 14	10 mg два пъти дневно
14 до по-малко от 20	15 mg два пъти дневно
20 или повече	15 mg два пъти дневно

Пациенти, инфектирани с HIV-1, с резистентност към класа интегразни инхибитори
При наличие на резистентност към интегразни инхибитори при юноши, деца и кърмачета няма достатъчно данни, за да се препоръча доза долутегравир.

Филмирани таблетки

Tivicaу се предлага под формата на диспергиращи се таблетки за пациенти на възраст 4 седмици и по-големи и с телесно тегло най-малко 3 kg или за пациенти, за които

филмираните таблетки не са подходящи. Tivicaу се предлага под формата на филмирани таблетки за пациенти на възраст 6 години и по-големи, и с телесно тегло най-малко 14 kg. Пациентите могат да преминават от диспергиращи се таблетки към филмирани таблетки и обратно. Бионаличността на диспергиращите се таблетки и на филмираните таблетки обаче не е сравнима, следователно те не са взаимозаменяеми на база милиграм към милиграм (вж. точка 5.2). Например препоръчителната доза диспергиращи се таблетки за възрастни е 30 mg докато на филмирани таблетки е 50 mg. Пациенти, които преминават от диспергиращи се таблетки на филмирани таблетки и обратно, трябва да следват препоръките за дозиране, които са специфични за лекарствената форма.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза Tivicaу, той трябва да приеме Tivicaу колкото е възможно по-бързо, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

Старческа възраст

Има ограничени данни за приложението на долутегравир при пациенти на и над 65 години. Няма данни, че при пациентите в старческа възраст се налага приложение на различна доза в сравнение с по-младите възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, не на диализа) бъбречно увреждане. Няма налични данни за пациенти на диализа, въпреки че при тази популация не се очакват разлики във фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Няма налични данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh). По тази причина долутегравир трябва да се използва с внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на долутегравир при деца на възраст под 4 седмици или с тегло под 3 kg все още не са установени. При наличие на резистентност към интегразни инхибитори, няма достатъчно данни, за да се препоръча доза долутегравир при деца и юноши. Данните, които са налични понастоящем, са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Tivicaу може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, е за предпочитане Tivicaу да се приема с храна, за да се увеличи експозицията (особено при пациенти с Q148 мутации) (вж. точка 5.2). Диспергиращите се таблетки може да се диспергират в питейна вода или да се поглъщат цели с питейна вода.

При диспергиране количеството на водата ще зависи от броя на предписаните таблетки. Таблетката(ите) трябва да се диспергира(т) напълно преди поглъщане. Въпреки това таблетките не трябва да се дъвчат, чупят или разтрошават. Дозата от лекарството трябва да се даде в рамките на 30 минути след приготвяне. Ако са изминали повече от 30 минути, дозата трябва да се изхвърли и да се приготви нова доза. Подробни инструкции за диспергиране на таблетката са предоставени в листовката (вж. „Инструкции за употреба стъпка по стъпка“).

Ако таблетките се поглъщат цели, пациентите не трябва да поглъщат повече от една таблетка наведнъж, за да се намали рискът от задавяне.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лекарствени продукти с тесни терапевтични прозорци, които са субстрати на транспортера на органични катиони (ОСТ2) 2, включително, но не само, фампридин (известен също като далфампридин, вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Резистентност към класа интегразни инхибитори, която е от особено значение

При решението да се прилага долутегравир при наличието на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се има предвид, че активността на долутегравир значително се компрометира за вирусни щамове с $Q148+\geq 2$ вторични мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (вж. точка 5.1). Не е известно до каква степен долутегравир осигурява допълнителна ефикасност при наличието на такава резистентност към класа интегразни инхибитори (вж. точка 5.2).

Реакции на свръхчувствителност

При прием на долутегравир са съобщавани реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, конституционални симптоми и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции. Приемът на долутегравир и други суспектни лекарствени продукти трябва да се спре незабавно, ако се появят признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив, придружен с повишени чернодробни ензими, повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, оток на лицето, еозинофилия, ангиоедем). Трябва да се проследява клиничният статус, както и стойностите на чернодробните аминотрансферази и билирубина. Забавяне в спирането на лечението с долутегравир или други суспектни активни вещества, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща алергична реакция.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеца от започване на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

При някои пациенти, с коинфекция с хепатит В и/или С, при започване на терапия с долутегравир, е наблюдавано повишаване на биохимичните чернодробни показатели във връзка със синдрома на имунна реактивация. Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С. Особено внимание трябва да се обърне при започване или поддържане на ефективна терапия за хепатит В (според указанията за лечение), когато се започва терапия на базата на долутегравир при пациенти с коинфекция с хепатит В (вж. точка 4.8).

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че долутегравир или която и да било друга антиретровирусна терапия, не води до излекуване на HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради това пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение на лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Лекарствени взаимодействия

При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори трябва да се избягват фактори, които намаляват експозицията на долутегравир. Това включва едновременно приложение с лекарствени продукти, които намаляват експозицията на долутегравир (напр. антиациди, съдържащи магнезий/алуминий, добавки, съдържащи желязо и калций, мултивитаминови и лекарства индуктори, етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), типранавир/ритонавир, рифампицин, жълт кантарион и някои антиепилептични лекарствени продукти) (вж. точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременното приложение на долутегравир с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с долутегравир. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45-59 ml/min) и се препоръчва предпазлив подход. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите и теглото в някои случаи има доказателства за ефект, свързан с лечението. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Ламивудин и долутегравир

Схемата с две лекарства, долутегравир 50 mg веднъж дневно и ламивудин 300 mg веднъж дневно, е изследвана в две големи рандомизирани и заслепени проучвания GEMINI 1 и GEMINI 2 (вж. точка 5.1). Тази схема е подходяща само за лечение на HIV-1 инфекция, при която няма известна или подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори или към ламивудин.

Помощни вещества

Tivicaу съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други средства върху фармакокинетиката на долутегравир

Всички фактори, които намаляват експозицията на долутегравир, трябва да бъдат избягвани при наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори.

Долутегравир се елиминира главно чрез метаболизъм чрез UGT1A1. Долутегравир, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp и BCRP. Поради това, лекарствени продукти, които индуцират тези ензими, могат да понижат плазмената концентрация на долутегравир и да намалят терапевтичния ефект на долутегравир (вж. Таблица 3). Едновременно приложение на долутегравир и други лекарствени продукти, които инхибират тези ензими, може да повиши плазмената концентрация на долутегравир (вж. Таблица 3).

Абсорбцията на долутегравир се намалява от някои антиацидни средства (вж. таблица 3).

Ефект на долутегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo долутегравир няма ефект върху мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой главен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вж. точка 5.2).

In vitro долутегравир инхибира бъбречния транспортер 2 на органични катиони (OCT2) и мултилекарствения и токсин-екструдирателен транспортер (MATE) 1. *In vivo* при пациенти е наблюдавано понижаване с 10-14% на креатининовия клирънс (секреторната фракция е зависима от транспорта на OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OCT2 и/или MATE-1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 3).

In vitro долутегравир инхибира бъбречните захващащи транспортери, транспортерите на органични аниони (OAT1) и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Не е проучено инхибирането на OAT3 *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 3.

Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутегравир и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 3 (повишаването е означено с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, площта под кривата концентрация-време с “AUC”, максималната наблюдавана концентрация с “C_{max}”, концентрацията в края на дозовия интервал с “C_τ”).

Таблица 3: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
HIV-1 антивирусни средства		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % Етравирин ↔ (индукция на UGT1A1 и CYP3A ензими)	Етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори намалява плазмената концентрация на долутегравир. Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. Долутегравир не трябва да се използва с етравирин без едновременно приложение с атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир при пациенти, резистентни на интегразни инхибитори (вж. по-надолу в таблицата).
Лопинавир/ритонавир + етравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _t ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир/ритонавир + етравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _t ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _t ↓ 75 % Ефавиренц ↔ (минали контроли) (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с ефавиренц. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват ефавиренц (вж. точка 4.4).
Невирапин	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се намаляване на експозицията, подобно на това, наблюдавано при ефавиренц, поради индукция.)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с невирапин. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват невирапин (вж. точка 4.4).

Рилпивирин	Долутегравиr ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир	Долутегравиr ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8% Тенофовир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир	Долутегравиr ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % Атазанавир ↔ (минали контроли) (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата. Дозата на Tivicay не трябва да е по-висока от 30 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир (вж. точка 5.2) поради липса на данни.
Атазанавир/ритонавир	Долутегравиr ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата. Дозата на Tivicay не трябва да е по-висока от 30 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир (вж. точка 5.2) поради липса на данни.
Типранавир/ ритонавир (TPV+RTV)	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравиr при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с типранавир/ритонавир. При педиатрични пациенти еднократната доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).
Фозампренавир/ ритонавир (FPV+RTV)	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата при липса на резистентност към класа интегразни инхибитори. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват фозампренавир/ритонавир.
Дарунавир/ритонавир	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.

Лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6%	Не е необходимо коригиране на дозата.
Други антивирусни средства		
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутегравир в клинично значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
Други средства		
<i>Блокер на калиевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OCT2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин и долутегравир е противопоказано.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с карбамазепин. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори трябва да се използват алтернативни средства.
Оскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (Не е проучвано, очаква се понижение поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното при карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни към интегразни инхибитори, където е възможно, трябва да се използват, алтернативни комбинации, които не включват тези метаболитни индуктори.
<i>Азолони противогъбични средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (Не е проучено)	Не е необходимо коригиране на дозата. Въз основа на данните от други CYP3A4 инхибитори, не се очаква значително повишаване.
<i>Растителни лекарствени продукти</i>		
Жълт кантарион	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с жълт кантарион. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, където е възможно,

	карбамазепин)	трябва да се използват алтернативни комбинации, които не включват жълт кантарион.
<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (комплексно свързване с поливалентни йони)	Антиациди, съдържащи магнезий/ алуминий, трябва да се приемат по различно време от приложението на долутегравир (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи калций	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (комплексно свързване с поливалентни йони)	Добавки, съдържащи калций, желязо или мултивитамици трябва да се приемат по различно време от приложението на долутегравир (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи желязо	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (комплексно свързване с поливалентни йони)	
Мултивитамици	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (комплексно свързване с поливалентни йони)	
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При едновременно приложение с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно: Метформин AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % При едновременно приложение с долутегравир 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно: Метформин AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	За да се поддържа гликемичен контрол, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин, при започване и спиране на едновременно приложение на долутегравир с метформин. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутегравир, заради повишения риск от лактатна ацидоза при тези пациенти, поради повишената концентрация на метформин (точка 4.4).

<i>Антимикробактериални средства</i>		
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (индукция на UGT1A1 и CYP3A ензими)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни трябва да се приема два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин при липса на резистентност към класа интегразни инхибитори. При педиатрични пациенти еднократната дневна доза въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол (ЕЕ) и Норелгестромин (NGMN)	Долутегравир ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на пероралните контрацептиви при едновременно приложение с долутегравир.
<i>Аналгетици</i>		
Метадон	Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Не е необходимо коригиране на дозата на нито едно от двете лекарства.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал (ЖДРП) трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск от дефекти на невралната тръба при долутегравир (вижте по-долу), включително обмисляне на ефективни методи за контрацепция.

Ако една жена планира бременност, с нея трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с долутегравир.

Бременност

Опитът при хора от проведено в Ботсвана проучване с проследяване на изхода от бременността показва малко увеличение на дефектите на невралната тръба; 7 случая на 3 591 раждания (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) от майки, приемащи схеми с долутегравир към момента на

зачеване, в сравнение с 21 случая на 19 361 раждания (0,11%: 95% CI 0,07%, 0,17%) при жени с експозиция на схеми без долутегравир към момента на зачеване.

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 — 0,1%). Повечето дефекти на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от ембрионалното развитие след зачеването (приблизително 6 седмици след последната менструация). Ако се потвърди бременност през първия триместър, докато се провежда лечение с долутегравир, с пациентката трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с долутегравир спрямо преминаването към друга антиретровирусна схема, като се вземат предвид гестационната възраст и критичният времеви период за развитие на дефекти на невралната тръба.

Данните, анализирани от регистъра на бременност при антиретровирусно лечение, не показват повишен риск от големи вродени дефекти при повече от 600 жени с експозиция на долутегравир по време на бременността, но понастоящем не са достатъчни за определяне на риска от дефекти на невралната тръба.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни не са установени нежелани резултати по отношение на развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3).

Изходът на повече от 1 000 случая на бременност при експозиция през втория и третия триместър от бременността не показва данни за повишен риск от токсичност за плода и новороденото. Долутегравир може да се използва през втория и третия триместър на бременността, когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Долутегравир преминава през плацентата при хора. При бременни жени, инфектирани с HIV, медианата на концентрацията на долутегравир в пъпната връв на фетуса е приблизително 1,3 пъти по-висока в сравнение с плазмената му концентрация в периферната кръв на майката.

Има недостатъчна информация за ефектите на долутегравир върху новородените.

Кърмене

Малко количество долутегравир се екскретира в кърмата (установената медиана на съотношението кърма/плазма на майката за долутегравир е 0,033). Има недостатъчна информация за ефектите на долутегравир при новородени/кърмачета.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравир върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравир са съобщавани случаи на замаяност. При оценка на способността за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на долутегравир.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-тежката нежелана реакция, наблюдавана при един пациент, е реакция на свръхчувствителност, включваща обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4). Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечението, са гадене (13%), диария (18%) и главоболие (13%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се считат за поне възможно свързани с долутегравир, са изброени по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
	Нечести	Синдром на имунна реактивация (вж. точка 4.4)**
Психични нарушения	Чести	Безсъние
	Чести	Ярки сънища
	Чести	Депресия
	Чести	Тревожност
	Нечести	Пристъп на паника
	Нечести	Суицидни мисли*, опит за самоубийство* *особено при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване.
	Редки	Извършено самоубийство* *по-специално при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване.
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Много чести	Диария
	Чести	Повръщане
	Чести	Флатуленция
	Чести	Болка в горната коремна област
	Чести	Коремна болка
	Чести	Коремна дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза (ALAT) и/или аспартат аминотрансфераза (ASAT)
	Нечести	Хепатит
	Редки	Остра чернодробна недостатъчност, повишен билирубин***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Чести	Сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия
	Нечести	Миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Чести	Повишаване на нивата на креатин фосфокиназа (СРК), повишено тегло

**вижте по-долу Описание на избрани нежелани реакции.

***в комбинация с повишени трансминази

Описание на избрани нежелани реакции

Промени в лабораторните биохимични показатели

Повишаване на серумния креатинин се наблюдава през първата седмица от лечението с долутегравир, като тези стойности остават стабилни за 48 седмици. Средна промяна от изходната стойност от 9,96 $\mu\text{mol/l}$ е наблюдавана след 48 седмици на лечение. Повишаването на креатинина е сравнимо при различните основни терапевтични схеми. Тези промени не се смятат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулна филтрация.

Коинфекция с хепатит В или С

При проучвания Фаза III, пациентите с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или С, въпреки че честотата на патологични отклонения в ASAT и ALAT е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение. Повишаване на стойностите на чернодробните биохимични показатели във връзка със синдром на имунна реактивация е наблюдавано в началото на лечението с долутегравир при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, особено при тези, при които е спряно лечението за хепатит В (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. Съобщава се и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимуен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Въз основа на налични данни от текущи проучвания P1093 (ING112578) и ODYSSEY (201296) при 172 кърмачета, деца и юноши (на възраст 4 седмици и по-големи, до под 18 години и с телесно тегло най-малко 3 kg), които са получили препоръчителните дози от диспергиращи се таблетки или филмирани таблетки веднъж дневно, няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Понастоящем има ограничен опит с предозиране на долутегравир.

Ограниченият опит от единични по-високи дози (до 250 mg при здрави доброволци) не показва специфични симптоми или признаци, освен изброените като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с долутегравир. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване, според необходимостта. Тъй като долутегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстранява в значима степен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, други антивирусни средства, АТС код: J05AJ03

Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е основно за цикъла на репликация на HIV.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчна култура

IC₅₀ за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на моноклеарни клетки от периферна кръв (PBMC) е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC₅₀ са наблюдавани за клинични изолати без някаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолата на монофилетични групи А, В, С, D, Е, F и G и група О, средната стойност на IC₅₀ е 0,2 nM (граници 0,02-2,14). Средната IC₅₀ за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (граници 0,09-0,61).

Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с долутегравир и други проучвани антиретровирусни средства: ставудин, абакавир, ефавиренц, неврапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирик и ралтегравир. В допълнение, не са наблюдавани антагонистични ефекти за долутегравир и адефовир, и рибавирин не е показал забележим ефект върху активността на долутегравир.

Ефект на човешки серум

В 100% човешки серум, средното изместване на протеините е 75 пъти, което води до коригирана за протеини стойност на IC₉₀ 0,064 µg/ml.

Резистентност

Резистентност in vitro

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. При използване

на лабораторен щам HIV-1 ШВ по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно със субституции на позиции S153Y и F, което води до максимална промяна в чувствителността от 4 пъти (граница 2-4). Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравири в клинични проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани мутации E92Q (FC 3) и G193E (също FC 3). Мутация E92Q е селектирана при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравири, които в последствие са лекувани с долутегравири (вписана като вторична мутация за долутегравири).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, и при петте изолата (след 20 седмици и след това) е наблюдавана мутация R263K. При изолати подтип С (n=2) и A/G (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, но нелекувани с интегразни инхибитори, с подтип В и С в клиничната програма, но без ефекти върху чувствителността към долутегравири *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутегравири при място-насочени мутантни форми (FC 10), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравири в програмата фаза III.

Първични мутации за ралтегравири/елвитегравири (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) не повлияват чувствителността към долутегравири *in vitro* като единични мутации. При включване на мутации, определени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравири/елвитегравири), към тези първични мутации в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравири все още остава непроменена (FC <2 спрямо дивия тип вирус), с изключение на случая с Q148-мутации, при който FC от 5-10 или по-висока се наблюдава при комбинации от някои вторични мутации. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е потвърден в пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432, започващ с място-насочени мутантни форми, носещи N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (FC остава непроменен около 1). За разлика от това, при започване с мутантни форми, носещи мутация Q148H (FC 1), са наблюдавани различни вторични мутации с последващо повишаване на FC до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (FC спрямо див тип вирус) не е определена. Генотипната резистентност е била по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравири, от пациенти, лекувани с ралтегравири, са анализирани за чувствителност към долутегравири. Долутегравири е показал FC по-малко или равно на 10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

Резистентност in vivo

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравири + 2 NRTI във фаза II и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n=118, проследяване за 48-96 седмици). При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравири + ламивудин в проучванията GEMINI до седмица 144 (n=716), не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI.

При пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор (изпитване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравири, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция с максимум на FC 1,93, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция с максимум на FC 0,92 и един участник е имал предшестващи интегразни мутации, и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с интегразно резистентен вирус чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори (проучване VIKING-3) са селектирани следните мутации при 32-ма пациенти с дефиниран по протокол вирусологичен неуспех (PDVF) на 24-та седмица и със съответстващи генотипове (всички лекувани с долутегравир 50 mg два пъти дневно + оптимизирана подлежаща терапия): 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) и E157E/Q (n=1). Резистентността към интегразни инхибитори, появяваща се по време на лечението, обикновено е наблюдавана при пациенти с анамнеза за Q148-мутация (при започване на лечението или по анамнестични данни). Други петима участници са претърпели PDVF между 24-та седмица и 48-ма седмица и 2-ма от тези 5 са имали мутации, възникнали по време на лечението. Мутациите, възникнали по време на лечението или комбинациите от наблюдаваните мутации са L74I (n=1), N155H (n=2).

Изпитването VIKING-4 проучва долутегравир (плюс оптимизирана подлежаща терапия) при участници с първична генотипна резистентност към интегразни инхибитори при скрининга при 30 участници. Наблюдаваните мутации, възникнали по време на лечението, са в съответствие с тези, наблюдавани в проучването VIKING-3.

При педиатрични пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор, субституция G118R, свързана с интегразния инхибитор, е наблюдавана при 5/159 пациенти, лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема. От тези петима, 4-ма участници са имали допълнителни интегразни субституции, както следва: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. При четирима от петимата участници с възникваща G118R има налични фенотипни данни. FC на долутегравир (промяна в пъти в сравнение с див тип вирус) при тези четирима участници е варираща от 6 до 25 пъти.

Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти върху QTc интервала при дози, надвишаващи клиничната доза приблизително три пъти.

Клинична ефикасност и безопасност

Пациенти без предшестващо лечение

Ефикасността на долутегравир при лица, инфектирани с HIV, без предшестваща терапия, се основава на анализ на данни на 96-та седмица от две рандомизирани, международни, двойнослепи, активно контролирани проучвания, SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467). Това се подкрепя от данни на 96-та седмица от отворено, рандомизирано и активно-контролирано проучване FLAMINGO (ING114915) и допълнителни данни от отворената фаза на проучването SINGLE до 144-та седмица. Ефикасността на долутегравир в комбинация с ламивудин при възрастни се подкрепя от наличните до 144-та седмица данни от две идентични 148-седмични, рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, неинфериорни проучвания GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543).

В SPRING-2 822 възрастни са рандомизирани и са получавали поне една доза долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно или ралтегравир (RAL) 400 mg два пъти дневно, като и в двата случая са прилагани с ABC/3TC или TDF/FTC. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 36 години, 14% са били жени, 15% не са били от бялата раса, 11% са имали коинфекция с хепатит В и/или С, а 2% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение.

В SINGLE 833 участници са рандомизирани и са получавали поне една доза долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно с фиксирана доза абакавир-ламивудин (Долутегравир + ABC/3TC) или фиксирана доза ефавиренц-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 35 години, 16% са

били жени, 32% не са били от бялата раса, 7% са имали коинфекция с хепатит С, а 4% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение.

Първичната крайна точка и другите резултати на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) за SPRING-2 и SINGLE са показани в Таблица 5.

Таблица 5 Отговор в SPRING-2 и SINGLE на 48-ма седмица (Алгоритъм тип “snapshot”, <50 копия/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Долутегравир 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411	Долутегравир 50 mg + ABC/3TC веднъж дневно N=414	EFV/TDF/FTC веднъж дневно N=419
HIV-1 РНК <50 копия/ml	88%	85%	88%	81%
Разлика в лечението*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Липса на вирусологичен отговор†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 РНК <50 копия/ml от изходните ковариати				
Изходен вирусен товар (копия/ml)				
≤100 000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Изходни CD4+ (клетки/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <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%)
Подлежаща терапия с NRTI				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Пол				
Мъжки	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Раса				
Бяла	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-американски/ Африкански произход/Друга	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Възраст (години)				
<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%)
Медиана на промяната на CD4 от изходните стойности	230	230	246‡	187‡
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори.				
† Включва лица, при които основната терапевтична схема е сменена с нов клас или основната терапевтична схема е сменена без това да е разрешено по протокол, или поради липса на ефикасност преди 48-ма седмица (само за SPRING-2), лица, които са спрели лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност, както и лица, които са имали ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица.				
‡ Коригираната средна разлика в лечението е била статистически значима (p<0,001)				

В проучването SPRING-2, на 48-ма седмица, долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир, а в проучването SINGLE долутегравир + ABC/3TC показва превъзходство спрямо ефавиренц/TDF/FTC (p=0,003), таблица 5 по-горе. В проучването SINGLE медианата на

времето до вирусна супресия е по-малка при пациентите, лекувани с долутегравир (28 спрямо 84 дни, ($p < 0,0001$, предварително определен и коригиран за множественост анализ).

Резултатите на 96-та седмица са в съответствие с тези, наблюдавани на 48-ма седмица. В проучването SPRING-2 долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир (вирусна супресия при 81% спрямо 76% от пациентите) и е с медиана на промяна в броя на CD4 съответно 276 спрямо 264 клетки/mm³. В проучването SINGLE, долутегравир + ABC/3TC показва превъзходство спрямо EFV/TDF/FTC (вирусна супресия при 80% спрямо 72%, разлика в лечението 8,0% (2,3, 13,8), $p = 0,006$ и с коригирана средна промяна в броя на CD4 съответно 325 спрямо 281 клетки/mm³. На 144-та седмица в отворената фаза на проучването SINGLE се поддържа вирусологична супресия, рамото на долутегравир + ABC/3TC (71%) показва превъзходство спрямо рамото на EFV/TDF/FTC (63%), разликата в лечението е 8,3% (2,0, 14,6).

В проучването FLAMINGO (ING114915), отворено, рандомизирано и активно-контролирано проучване, 484 инфектирани с HIV-1 възрастни, които не са приемали антиретровирусна терапия, са приемали една доза долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно ($n = 242$) или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 mg/100 mg веднъж дневно ($n = 242$) заедно с ABC/3TC или TDF/FTC. Медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е 34 години, 15% са жени, 28% не са от бялата раса, 10% са имали коинфекция с хепатит В и/или С и 3% са били CDC клас С; тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение. Вирусологичната супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в групата на долутегравир (90%) е по-висока в сравнение с групата на DRV/r (83%) на 48-ма седмица. Коригираната разлика в съотношението и 95% CI са 7,1% (0,9, 13,2), $p = 0,025$. На 96-та седмица, вирусологичната супресия в групата на долутегравир (80%) е по-висока спрямо групата на DRV/r (68%), (коригирана разлика в лечението [Долутегравир-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2].

В идентични 148-седмични, рандомизирани, двойнослепи проучвания GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), 1 433 инфектирани с HIV-1 възрастни участници, които не са приемали антиретровирусна терапия са рандомизирани или на схема с две лекарства, долутегравир 50 mg филмирани таблетки плюс ламивудин 300 mg веднъж дневно, или на схема с три лекарства, долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно с фиксирана доза TDF/FTC. Участниците са включени със скрининг на плазмена HIV-1 РНК от 1 000 копия/ml до $\leq 500\ 000$ копия/ml. В сборният анализ на изходно ниво медианата на възрастта на пациентите е 33 години, 15% са жени, 31% не са от бялата раса, 6% имат коинфекция с хепатит С и 9% са CDC стадий 3. Приблизително една трета от пациентите са инфектирани с HIV различен от В подтип. Тези характеристики са сходни при различните групи на лечение. Вирусологичната супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в групата на долутегравир плюс ламивудин не превъзхожда тази в групата на долутегравир плюс TDF/FTC на 48-ма седмица, както е показано в Таблица 6. Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези от отделните проучвания, за които първичната крайна точка е постигната (разлика в дяла < 50 копия/ml плазмена HIV-1 РНК на седмица 48 въз основа на алгоритъм тип "snapshot"). Коригираната разлика е -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) за GEMINI-1 и -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) за GEMINI-2 с предварително определена разлика за не по-малка ефикасност от 10%.

Таблица 6 Отговор (<50 копия/ml, snapshot) в GEMINI 1 + 2, сборни данни на седмица 48.

	Долутегравир + ЗТС (N=716) n/N (%)	Долутегравир + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Общ брой пациенти	655/716 (91)	669/717 (93)
	коригирана разлика -1,7% (CI 95-4,4; 1,1) ^a	
по HIV-1 RNA на изходно ниво		
≤100 000 копия/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 копия/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
по CD4+		
≤200 клетки/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 клетки/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
по HIV-1 подтип		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Различен от B	231/249 (93)	217/229 (95)
Рибанд до седмица 48 ^b		
	6 (<1)	4 (<1)
Средна промяна в броя на CD4 от изходно ниво на седмица 48, клетки/mm ³	224	217
^a коригирана спрямо изходните стратификационни фактори: плазмена HIV-1 РНК (≤100 000 копия/ml спрямо >100 000 копия/ml) и брой на CD4+ клетки (≤200 клетки/mm ³ спрямо >200 клетки/mm ³). ^b Потвърдени плазмени нива на HIV-1 РНК до ≥200 копия/ml след потвърдена преди това супресия до <200 копия/ml.		

На 96-та седмица и на 144-та седмица в проучванията GEMINI долната граница на 95%-ния доверителен интервал за коригираната разлика в лечението при дела на участници с HIV-1 РНК < 50 копия/ml (snapshot) е над границата за неинфектираност -10%, както при отделните проучвания, така и при сборния анализ, вижте Таблица 7.

Таблица 7 Вирусологични резултати (алгоритъм тип „snapshot“) в GEMINI 1 + 2, сборни данни на седмица 96 и седмица 144

	Сборни данни* от GEMINI-1 и GEMINI-2			
	DTG + ЗТС N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + ЗТС N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Седмица 96		Седмица 144	
HIV-1 РНК <50 копия/ml	86%	90%	82%	84%
Разлика в лечението[†] (95%-ен доверителен интервал)	-3.4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Липса на вирусологичен отговор	3%	2%	3%	3%
Причини				
Данни в прозореца, ≥50 копия/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Прекратено участие поради липса на ефикасност	1%	<1%	1%	<1%
Прекратено участие по други причини, ≥50 копия/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Промяна на антиретровирусната терапия	<1%	<1%	<1%	<1%

	Сборни данни* от GEMINI-1 и GEMINI-2			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
Без вирусологични данни в прозореца на седмица 96/седмица 144	11%	9%	15%	14%
<u>Причини</u>				
Прекратено участие поради нежелано събитие или смърт	3%	3%	4%	4%
Прекратено участие по други причини	8%	5%	11%	9%
Недостъпен за проследяване	3%	1%	3%	3%
Оттеглено съгласие	3%	2%	4%	3%
Отклонения от протокола	1%	1%	2%	1%
Решение на лекаря	1%	<1%	2%	1%
Липсват данни по време на прозореца, участието в проучването продължава	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=долутегравири * Резултатите от сборния анализ съответстват на тези при отделните проучвания. † На базата на СМН-стратифициран анализ, коригиран за следните фактори на стратификация на изходното ниво: HIV-1 РНК в плазмата ($\leq 100\,000$ копия/ml спрямо $>100\,000$ копия/ml) и брой на CD4+ клетките (≤ 200 клетки/mm ³ спрямо >200 клетки/mm ³). Сборният анализ е стратифициран и по проучване. Оценката е извършена, като се използва граница за неинфериорност (не по-малка ефикасност) 10 %. N = Брой на лицата във всяка група на лечение				

Средното увеличение на броя CD4+ Т-клетки към седмица 144 е 302 клетки/mm³ в рамото на долутегравири плюс ламивудин и 300 клетки/mm³ в рамото на долутегравири плюс тенофовир/емтрицитабин.

Резистентност, възникваща в хода на лечението при пациенти с неуспешна терапия, които не са лекувани преди

По време на лечение от 96 седмици в проучванията SPRING-2 и FLAMINGO и 144 седмици в проучването SINGLE в рамената, включващи долутегравири, не са наблюдавани случаи на първична резистентност, възникваща в хода на лечението, към интегразния клас или класа на NRTI. В сравнителните рамена в проучването FLAMINGO при пациенти, лекувани с дарунавир/г, също липсва резистентност, възникваща в хода на лечението. В SPRING-2 четирима пациенти в рамото на RAL са с неуспех, с големи NRTI мутации и един е с резистентност към ралтегравири; в проучването SINGLE шестима пациенти в рамото на EFV/TDF/FTC са с неуспех, с мутации, свързани с NNRTI резистентност и един е развил голяма NRTI мутация. В продължение на 144 седмици в проучванията GEMINI-1 и GEMINI-2 не са наблюдавани случаи на резистентност, възникваща в хода на лечението, към интегразния клас или към класа на NRTI в рамото на лечение с Долутегравири+3TC или в сравнителното рамо Долутегравири+TDF/FTC.

Пациенти с предшестващ неуспех от лечението, но без експозиция на класа интегразни инхибитори

В международното, многоцентрово, двойносляпо проучване SAILING (ING111762), 719 възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1, с предшестваща антиретровирусна терапия (АРТ), са рандомизирани и са приемали долутегравири 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно или ралтегравири 400 mg два пъти дневно с избрана от изследователя основна терапевтична схема, състояща се от до 2 средства (включваща най-малко едно напълно активно средство). На изходно ниво средната възраст на пациентите е била 43 години, 32% са били жени, 50% не са били от бялата раса, 16% са имали коинфекция с хепатит В и/или С, а 46% са били CDC клас С. Всички пациенти са имали резистентност към най-малко два класа АРТ, а 49% от участниците са имали резистентност към най-малко 3 класа АРТ в началото на лечението.

Резултатите на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) за SAILING са показани в Таблица 8.

Таблица 8 Отговор в SAILING на 48-ма седмица (Алгоритъм тип “snapshot”, <50 копия/ml)

	Долутегравир 50 mg веднъж дневно + BR N=354§	RAL 400 mg два пъти дневно + BR N=361§
HIV-1 РНК <50 копия/ml	71%	64%
Коригирана разлика в лечението‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Липса на вирусологичен отговор	20%	28%
HIV-1 РНК <50 копия/ml от изходните ковариати		
Изходен вирусен товар (копия/ml)		
≤50 000 копия/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 копия/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Изходни CD4+ (клетки/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 до <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 до <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Основна терапевтична схема		
Скор за генотипна чувствителност* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Скор за генотипна чувствителност* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Приложение на DRV в основна терапевтична схема		
Без приложение на DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Приложение на DRV с първични PI мутации	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Приложение на DRV без първични PI мутации	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Пол		
Мъжки	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Женски	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Раса		
Бяла	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афро-американски/Африкански произход/Друга	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Възраст (години)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV подтип		
Монофилетична група В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Монофилетична група С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Други†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Средно повишаване на CD4+ Т клетки (клетки/mm ³)	162	153
‡ Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори.		
§ 4 участници са изключени от анализа за ефикасност поради интегритет на данните на едно от местата за изпитване.		
*Скорът за генотипна чувствителност (GSS) е дефиниран като общия брой АРТ в основната терапевтична схема, към който вирусният изолат на определен участник е показал чувствителност на изходно ниво при тестове за генотипна резистентност.		
†Други включени монофилетични групи: Комплекс (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), всички други <10.		

В проучването SAILING вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата,

приемаща Tivicay (71%) е със статистическо превъзходство в сравнение с групата, приемаща ралтегравир (64%) на 48-ма седмица ($p=0,03$).

Статистически по-малко участници са с неуспех от терапията, поради резистентност към интегразни инхибитори, възникнала в хода на терапията, с Tivicay (4/354, 1%), в сравнение с ралтегравир (17/361, 5%) ($p=0,003$) (вж. „Резистентност in vivo” по-горе за повече информация).

Пациенти с неуспех от предходно лечение, което е включвало интегразен инхибитор (и резистентност към класа интегразни инхибитори)

В многоцентровото, отворено, едногрупово проучване VIKING-3 (ING112574), възрастни, инфектирани с HIV-1, с предшестваща експозиция на АРТ, с вирусологичен неуспех и данни за настояща или налична в миналото резистентност към ралтегравир и/или елвитегравир, приемат доза от Tivicay 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно с настоящата си неуспешна основна терапевтична схема за 7 дни, но с оптимизирана основна АРТ от 8-мия ден. В проучването са включени 183 пациенти, 133 с резистентност към интегразни инхибитори при скрининга и 50 само с анамнестични данни за резистентност (но не и при скрининга).

Ралтегравир/елвитегравир е част от настоящата неуспешна терапевтична схема при 98/183 пациенти (част от предшестващи неуспешни терапии при другите). В началото на лечението средната възраст на пациентите е 48 години, 23% са жени, 29% не са от бялата раса и 20% са с коинфекция с хепатит В и/или С. Медианата на изходните стойности на CD4+ е 140 клетки/mm³, медианата на продължителността на предшестващата АРТ е 14 години, а 56% от пациентите са с CDC Клас С. Участниците показват резистентност към различни класове АРТ на изходно ниво: 79% са с ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI и 71% ≥ 2 PI големи мутации; 62% имат различен от R5 вирус.

Средната промяна на HIV РНК спрямо изходното ниво, на 8-ми ден (първична крайна точка) е $-1,4 \log_{10}$ копия/ml (95% CI $-1,3 - -1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Отговорът е свързан с изходния INI мутационен път, както е показано в Таблица 9.

Таблица 9 Вирусологичен отговор (8-ми ден) след 7 дни функционална монотерапия при пациенти, приемащи RAL/EVG като част от настояща неуспешна терапевтична схема, VIKING 3

Изходни параметри	Долутегравир 50 mg два пъти дневно N=88*		
	n	Средна (SD) плазмена HIV-1 РНК \log_{10} c/ml	Медиана
Група с установена интегразна мутация на изходно ниво, с настоящ прием на RAL/EVG			
Първична мутация, различна от Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 вторична мутация ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 вторична мутация ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* От 98 на RAL/EVG като част от настоящ терапевтичен режим с неуспех, 88 са имали установени първични INI мутации на изходно ниво и плазмен HIV-1 РНК резултат за оценка на 8-ми ден			
^a Включени първични IN резистентни мутации N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

При пациенти без първична мутация, установена на изходно ниво (N=60) (т.е. RAL/EVG, които не са част от настояща неуспешна терапия), е имало $1,63 \log_{10}$ намаляване на вирусния товар на 8-мия ден.

След фазата на функционална монотерапия, участниците са имали възможността за повторно оптимизиране на основната терапевтична схема, когато това е било изпълнимо. Общият

процент на пациенти с отговор в продължение на 24-седмична терапия, 69% (126/183), като цяло се запазва до седмица 48 с 116/183 (63%) от пациентите с HIV-1 РНК <50 копия/ml (ITT-E, алгоритъм тип „snapshot“). Когато се изключат пациентите, които са спрели терапията поради липса на ефикасност и тези с големи отклонения от протокола (неточно дозиране на долутегравир, прием на забранено съпътстващо лечение), а именно „популацията с вирусологичен отговор“, съответният процент на отговор е 75% (120/161, 24-та седмица) и 69% (111/160, 48-ма седмица).

Отговорът е по-нисък при пациенти с налична изходна Q148-мутация и особено при наличие на ≥ 2 вторични мутации, Таблица 10. Общият скор за чувствителност (OSS) на оптимизираната основна терапевтична схема не е свързан с отговора на 24-та седмица, нито с отговора на 48-ма седмица.

Таблица 10 Отговор по резистентност на изходно ниво, VIKING-3. Популация с вирусологичен отговор (HIV-1 РНК <50 копия/ml, Алгоритъм тип “snapshot”)

Група с установена интегразна мутация	24-та седмица (N=161)					48-ма седмица (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Общо	Общо
Без първични IN мутации ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Първични мутации, различни от Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 вторична мутация ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 вторични мутации ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Анамнестични или фенотипни данни за резистентност само към интегразни инхибитори.
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: комбинирана генотипна и фенотипна резистентност (Monogram Biosciences Net Assessment)

Медианата на промяната на броя на CD4+ Т клетките от изходната стойност за VIKING-3, въз основа на данни от наблюдението е 61 клетки/mm³ на 24-та седмица и 110 клетки/mm³ на 48-ма седмица.

В двойносляпото, плацебо-контролирано проучване VIKING-4 (ING116529) 30 възрастни, инфектирани с HIV-1, с предшестваща експозиция на АРТ и с първична генотипна резистентност към интегразни инхибитори при скрининга, са рандомизирани да приемат долутегравир 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно или плацебо заедно с настоящата си неуспешна терапия за 7 дни, последвано от отворена фаза, в която всички пациенти са приемали долутегравир. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 49 години, 20% са били жени, 58% не са били от бялата раса и 23% са имали коинфекция с хепатит В и/или С. Медианата на CD4+ на изходно ниво е била 160 клетки/mm³, медианата на продължителност на предшестващата АРТ е била 13 години и 63% са били CDC Клас С. Участниците, показали резистентност към различни класове АРТ на изходно ниво: 80% са имали ≥ 2 NRTI, 73% ≥ 1 NNRTI и 67% ≥ 2 PI големи мутации; 83% са имали различен от R5 вирус. Шестнадесет от 30 участници (53%) са били с Q148 вирус на изходно ниво. Първичната крайна точка на 8-ми ден показва, че долутегравир 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно превъзхожда плацебо, с коригирана средна разлика в лечението за промяната от изходното ниво в плазмената HIV-1 РНК от -1,2 log₁₀ копия/ml (95% CI -1,5 - -0,8log₁₀ копия/ml, p<0,001).

Отговорите на 8-ми ден в това плацебоконтролирано проучване са в пълно съответствие с тези, наблюдавани във VIKING-3 (което не е плацебоконтролирано), включително категориите резистентност към интегразни инхибитори на изходно ниво. На 48-ма седмица 12/30 (40%) участници са имали HIV-1 РНК <50 копия/ml (ИТТ-Е, алгоритъм Snapshot).

В комбиниран анализ на VIKING-3 и VIKING-4 (n=186, популация с вирусологичен отговор), процентът на участниците с HIV РНК <50 копия/ml на 48-ма седмица е 123/186 (66%). Процентът на участниците с HIV РНК <50 копия/ml е 96/126 (76%) за мутации, които не са Q148, 22/41 (54%) за Q148+1 и 5/19 (26%) за Q148+≥2 вторични мутации.

Педиатрична популация

Във Фаза I/II на текущо 48-седмично многоцентрово, отворено проучване (P1093/ING112578) са оценени фармакокинетичните параметри, безопасността, поносимостта и ефикасността на долутегравир филмирани таблетки и диспергиращи се таблетки, след прилагане веднъж дневно, в комбинирани терапевтични схеми при инфектирани с HIV-1 кърмачета, деца и юноши на възраст ≥ 4 седмици до < 18 години, мнозинството от които са лекувани преди това.

Резултатите за ефикасността (таблица 11) включват участници, които получават веднъж дневно препоръчителните дози диспергиращи се таблетки или филмирани таблетки.

Таблица 11 Антивирусна и имунологична активност през седмица 24 и седмица 48 при педиатрични пациенти

	Седмица 24 N=75		Седмица 48 N=66	
	n/N	% (95 % CI)	n/N	% (95 % CI)
Дял на участници с HIV РНК <50 копия/ml ^{a, 6}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Дял на участници с HIV РНК <400 копия/ml ⁶	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Медиана (n)	(Q1, Q3)	Медиана (n)	(Q1, Q3)
Промяна от изходно ниво на броя на CD4+ клетките (клетки/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Промяна от изходно ниво на процента на CD4+	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3= съответно първи и трети квартили.				
^a Резултати <200 копия/ml от изследване на HIV-1 РНК с използване на LLOD 200 копия/ml са цензурирани до >50 копия/ml в този анализ.				
⁶ В анализите е използван алгоритъм тип „Snapshot“.				

При участници с вирусологичен неуспех 5/36 придобиват субституция G118R за интегразен инхибитор. От тези петима, 4 участници имат допълнителни субституции, свързани с интегразен инхибитор, както следва: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. При четирима от петимата участници с възникваща G118R има налични фенотипни данни. FC на долутегравир (промяна в пъти в сравнение с див тип вирус) при тези четирима участници варира от 6 до 25 пъти.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tivicay при педиатрични пациенти с HIV-инфекция на възраст от 4 седмици до под 6 години (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Няма налични данни за употребата на долутегравир плюс ламивудин като схема на лечение с две лекарства при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на долутегравир са сходни при здрави и при инфектирани с HIV лица. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир е ниска до умерена. В проучвания Фаза I при здрави доброволци интраиндивидуалната CVb% за AUC и C_{max} е от ~20 до 40%, а Ct от 30 до 65% в различните проучвания. Интраиндивидуалната фармакокинетична вариабилност на долутегравир е по-висока при участниците, инфектирани с HIV, отколкото при здравите. Интериндивидуалната вариабилност (CVw%) е по-ниска от интраиндивидуалната.

Диспергиращите се таблетки и филмираните таблетки не са с една и съща бионаличност. Относителната бионаличност на диспергиращите се таблетки е приблизително 1,6 пъти по-висока в сравнение с филмираните таблетки. Следователно доза 30 mg долутегравир, приложена под формата на шест 5 mg диспергиращи се таблетки ще има експозиция, сходна с доза 50 mg долутегравир, приложена под формата на филмирана(и) таблетка(и). По подобен начин, доза 25 mg долутегравир, приложена под формата на пет 5 mg диспергиращи се таблетки ще има експозиция, сравнима с доза 40 mg долутегравир, приложена под формата на четири 10 mg филмирани таблетки.

Абсорбция

След перорално приложение на филмираните таблетки или диспергиращите се таблетки долутегравир се абсорбира бързо, с медиана на T_{max} 1 до 3 часа след прием на дозата.

Храната увеличава степента и намалява скоростта на абсорбция на долутегравир. Бионаличността на долутегравир зависи от съдържанието на храната: храни с ниско, умерено и високо съдържание на мазнини повишават $AUC_{(0-\infty)}$ на долутегравир, съответно с 33%, 41% и 66%, повишават C_{max} с 46%, 52% и 67% и удължават T_{max} до 3, 4 и 5 часа от 2 часа на гладно за филмираните таблетки. Тези повишения могат да бъдат клинично значими при наличие на известна резистентност към класа интегразни инхибитори. По тази причина, при пациенти, инфектирани с HIV, с резистентност към класа интегразни инхибитори, се препоръчва Tivicay да бъде приеман с храна (вж. точка 4.2). Не са провеждани официални изпитвания по отношение на влиянието на храната при приложение на диспергиращи се таблетки. Въз основа на наличните данни обаче не се очаква храната да има по-голямо влияние върху абсорбцията на диспергиращата се таблетка в сравнение с филмираната таблетка.

Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена.

Разпределение

Въз основа на *in vitro* данни, долутегравир се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, привидният обем на разпределение при пациенти, инфектирани с HIV, е 17 l до 20 l. Свързването на долутегравир с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравир. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравир в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерено чернодробно увреждане.

Долутегравир се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). При 13 участници без предшествваща терапия на стабилен режим на лечение с долутегравир плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутегравир в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на свободното вещество и е над IC50).

Долутегравир се открива в мъжките и женски полови пътища. АUC в цервиковагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. АUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

Биотрансформация

Долутегравир се метаболизира главно посредством глюкурониране чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента. Долутегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминирание на непромененото активно вещество е в ниска степен (< 1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени във фецеса. Не е известно дали цялото това количество или само част от него се дължат на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното вещество. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината под формата на етер глюкуронид на долутегравир (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, образуван от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0% от общата доза).

Лекарствени взаимодействия

In vitro долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ($IC_{50} > 50 \mu M$) на ензимите цитохром P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридин дифосфат глюкуронозил трансфераза (UGT)1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на главни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

In vitro, долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

Елиминирание

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 л/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Линейност/нелинейност

Линейността на фармакокинетиката на долутегравир е зависима от дозата и лекарствената форма. След перорално приложение на лекарствената форма филмирани таблетки, като цяло, долутегравир е показал нелинейна фармакокинетика с по-малко от дозо-пропорционално повишаване на плазмената експозиция от 2 до 100 mg. Въпреки това, повишаването на експозицията на долутегравир изглежда пропорционално на дозата от 25 mg до 50 mg за лекарствената форма филмирани таблетки. С 50 mg филмирани таблетки два пъти дневно, експозицията в рамките на 24 часа е приблизително двойна в сравнение с 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участници, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутегравир (ING111521), са показали бърза и дозозависима антивирусна активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с $2,5 \log_{10}$ на ден 11 за доза от 50 mg филмирани таблетки. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg филмирани таблетки.

ФК/ФД моделиране, използващо сборни данни от клинични проучвания при пациенти с интегразна резистентност предполага, че повишаване на дозата от 50 mg филмирани таблетки

два пъти дневно на 100 mg филмирани таблетки два пъти дневно може да увеличи ефикасността на долутегравир при пациенти с интегразна резистентност и ограничени възможности за лечение, поради повишена резистентност към много класове. Процентът на участниците, при които се наблюдава отговор (HIV-1 РНК <50 с/ml) на 24-та седмица, се предполага да се увеличи с около 4-18% при участници с Q148 + ≥2 вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Въпреки че тези симулирани резултати не са потвърдени в клинични проучвания, тази висока доза може да се обмисли при наличие на Q148 + ≥2 вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I при пациенти с ограничени възможности за лечение като цяло, поради повишена резистентност към много класове. Няма клинични данни за безопасност или ефикасност на дозата от 100 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Едновременно лечение с атазанавир значително повишава експозицията на долутегравир и не трябва да се прилага в комбинация в такава висока доза, тъй като безопасността при такава експозиция на долутегравир не е установена.

Специални популации пациенти

Деца

Фармакокинетиката на долутегравир прилаган веднъж дневно под формата на диспергиращи се таблетки и филмирани таблетки при инфектирани с HIV-1 кърмачета, деца и юноши на възраст ≥ 4 седмици до < 18 години е оценена в две текущи проучвания (P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Симулираната плазмената експозиция в стационарно състояние при приложение веднъж дневно на зависещи от теглото дози, е обобщена в таблица 12.

Таблица 12 Обобщение на симулирани ФК параметри на долутегравир при приложение веднъж дневно на съобразени с теглото дози при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1

Диапазон на теглото (kg)	Лекарствена форма на дозата долутегравир ^a	Доза веднъж дневно (mg)	ФК параметър Средна геометрична стойност (90 % CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 ч.} (µg*ч/ml)	C _{24 ч.} (ng/ml)
3 до <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6;115)	1070 (247; 3830)
6 до <10 ^б	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 до <10 ^в	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 до <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 до <20	DT	25	7,17 (4,10;12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 до <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178;4690)
25 до <30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 до <35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154; 4020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66;9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Цел: Средна геометрична стойност				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT= диспергираща се таблетка FCT=филмирана таблетка а. Бионаличността на долутегравир DT е ~1,6 пъти по-голяма от тази на долутегравир FCT. б. < 6-месечна възраст в. ≥ 6-месечна възраст					

Симулираната плазмена експозиция в стационарно състояние при алтернативно прилагане два пъти дневно на съобразени с теглото дози е обобщена в таблица 13. За разлика от прилагането веднъж дневно, симулираните данни за алтернативно прилагане два пъти дневно не са потвърдени при клинични изпитвания.

Таблица 13 Обобщение на симулирани ФК параметри на долутегравир при алтернативно прилагане два пъти дневно на съобразени с теглото дози при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1

Диапазон на теглото (kg)	Лекарствена форма на дозата долутегравир ^a	Доза два пъти дневно (mg)	ФК параметър Средна Геометрична стойност (90 % CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12ч} (µg*ч/ml)	C _{12ч} (ng/ml)
6 до <10 ^б	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509;5330)
6 до <10 ^в	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 до <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 до <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 до <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 до <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530;5760)
30 до <35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494;5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425;4400)

DT= диспергираща се таблетка
FCT=филмирана таблетка
а. Бионаличността на долутегравир DT е ~1,6 пъти по-голяма от тази на долутегравир FCT.
б. < 6-месечна възраст
в. ≥ 6-месечна възраст

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни е показал, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир при лица на възраст >65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на единична доза от 50 mg филмирани таблетки долутегравир е проведено при лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min) и е сравнено със здрави контроли. Експозицията на долутегравир е намалена с приблизително 40%

при участници с тежко бъбречно увреждане. Механизмът за понижението не е известен. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Tivicaу не е проучван при пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg филмирани таблетки долутегравир е приложена на 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е подобна, 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на свободен долутегравир е наблюдавано при участниците с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на Tivicaу не е проучен.

Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В мета-анализ с използване на фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, водещ до слабо метаболизиране на долутегравир, са имали 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

Пол

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир.

Раса

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукълбо (САЩ).

Коинфекция с хепатит В или С

Популационен фармакокинетичен анализ е показал, че коинфекция с вируса на хепатит С не е имала клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Данните за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и в *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи. Долутегравир не е карциногенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Долутегравир не е повлиял фертилитета при мъжки или женски плъхове в дози до 1 000 mg/kg дневно, най-високата изпитвана доза (24 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

При проучвания за репродуктивна токсичност при животни е установено, че долутегравир преминава през плацентата.

Пероралното приложение на долутегравир при бременни плъхове в дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден не предизвиква токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогеност (27 пъти клиничната експозиция при два пъти дневно при хора въз основа на AUC). В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове се наблюдава понижено телесно тегло на развиващото се потомство по време на лактация при токсична за

майката доза (приблизително 27 пъти клиничната експозиция при хора при максималната препоръчителна доза за хора).

Пероралното приложение на долутегравир на бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,40 пъти клиничната експозиция при хора два пъти дневно въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,40 пъти клиничната експозиция при хора два пъти дневно въз основа на AUC).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове, приложението на долутегравир е довело до два смъртни случая при индивиди в периода преди отбиването при 75 mg/kg/ден. По време на лечението на индивидите в периода преди отбиването, средното увеличаване на телесното тегло в тази група се е понижило и понижаването се е наблюдавало по време на цялото проучване при женските индивиди в периода след отбиването. Системната експозиция на долутегравир при тази доза (въз основа на AUC) е била ~17 до 20 пъти по-висока от препоръчаната педиатрична експозиция при хора. Не е имало нови идентифицирани таргетни органи при младите индивиди в сравнение с възрастните B NOAEL при доза 2 mg/kg/ден, стойностите на AUC при млади плъхове на 13 ден след раждане е ~3 до 6 пъти по-висока, в сравнение с педиатрични пациенти с тегло 3 до <10 kg (на възраст от 4 седмици до >6 месеца).

Ефектът на продължително ежедневен лечение с високи дози долутегравир е оценено в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е бил гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 21 и съответно 0,82 пъти клиничната експозиция два пъти дневно при хора въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално прилагане на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m² е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестинална непоносимост при маймуни настъпва при 15 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 5 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m² два пъти дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев нишестен гликолат
Колоиден силициев диоксид и микрокристална целулоза
Кросповидон
Натриев стеарилфумарат
Калциев сулфат дихидрат
Сукралоза
Аромат на ягодов крем

Таблетна обвивка

Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза
Макрогол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност) със защитена от деца полипропиленова капачка на винт, с полиетиленово индукционно термозапечатващо покритие. Бутилките съдържат 60 диспергиращи се таблетки и сушител.

В опаковката са предоставени чашка за дозиране и спринцовка за перорални форми от полипропилен, с градуирани деления. Буталото на спринцовката е от HDPE.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни инструкции за диспергиране на таблетката са предоставени в листовката (вж. „Инструкции за употреба стъпка по стъпка“).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2014 г.

Дата на последно подновяване: 21 септември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Филмирани таблетки:

GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Испания

Или

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Полша.

5 mg диспергиращи се таблетки:

GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 10 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 10 mg филмирани таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 10 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tivicay 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 10 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 10 mg таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 10 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 25 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 25 mg филмирани таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 25 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tivicay 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 25 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 25 mg таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 25 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 50 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 50 mg филмирани таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tivicay 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 50 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 50 mg таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 5 mg диспергиращи се таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicaу 5 mg диспергиращи се таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка диспергираща се таблетка съдържа долутегравир натрий еквивалентен на 5 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 диспергиращи се таблетки

Опаковката съдържа чашка за дозиране и спринцовка за перорални форми.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/УУУУ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tivicay 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 5 mg диспергиращи се таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicay 5 mg диспергиращи се таблетки
долутегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка диспергираща се таблетка съдържа долутегравир натрий еквивалентен на 5 mg долутегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/УУУУ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.
Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/892/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tivicay 10 mg филмирани таблетки
Tivicay 25 mg филмирани таблетки
Tivicay 50 mg филмирани таблетки
долутегравир (dolutegravir)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете (или Вашето дете, ако то е пациентът) да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас (или на Вашето дете, ако то е пациентът). Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tivicay и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tivicay
3. Как да приемате Tivicay
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tivicay
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tivicay и за какво се използва

Tivicay съдържа активното вещество долутегравир. Долутегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори*.

Tivicay се използва за лечение на **ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция** при възрастни, юноши и деца на възраст най-малко 6 години или по-големи, и с телесно тегло най-малко 14 kg.

Tivicay не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. В резултат на това, лекарството също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Tivicay по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

Tivicay винаги се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарства (*комбинирана терапия*). За да контролирате инфекцията с ХИВ и за да спрете влошаването на Вашето заболяване, трябва да продължите да приемате всички Ваши лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете някое от тях.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tivicay

Не приемайте Tivicay:

- ако сте алергични (или Вашето дете, ако то е пациентът) към долутегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате (или Вашето дете) друго лекарство, наречено фампридин (известно също като далфампридин; използвано при множествена склероза).

→ Ако мислите, че нещо от гореизброеното се отнася за Вас (или за Вашето дете), кажете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други заболявания, които могат да бъдат сериозни. Това включва:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и костни проблеми

Необходимо е да знаете за важни признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате (или Вашето дете, ако то е пациентът) Tivicaу.

→ **Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка.**

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 6 години, с телесно тегло под 14 kg или с ХИВ инфекция, която е резистентна на други лекарства, подобни на Tivicaу. Приложението на Tivicaу филмирани таблетки при деца под 6 години или с телесно тегло под 14 kg все още не е проучено.

Децата трябва да спазват планираните посещения при лекар (*вижте „Деца и юноши“ в точка 3 за повече информация*).

Други лекарства и Tivicaу

Трябва да кажете на Вашия лекар ако приемате (или Вашето дете), наскоро сте приемали или имате намерение да приемате други лекарства.

Не приемайте Tivicaу със следното лекарство:

- фампридин (известно също като далфампридин), използвано при **множествена склероза**.

Някои лекарства могат да повлияят действието на Tivicaу или да увеличат вероятността за поява на нежелани реакции. Tivicaу също така може да повлияе действието на други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате (или Вашето дете) някое от следните лекарства:

- метформин, за лечение на **диабет**
- лекарства, наречени **антиациди**, за лечение на **лошо храносмилане** и **киселини в стомаха**. **Не приемайте антиацид** 6 часа преди да приемете Tivicaу или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (*вижте също точка 3*).
- добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо и мултивитамици. **Не приемайте добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо или мултивитамици** 6 часа преди да приемете Tivicaу или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (*вижте също точка 3*).
- етравирин, ефавиренц, фозампренавир/ритонавир, невирапин или типранавир/ритонавир за лечение на **ХИВ инфекция**
- рифампицин за лечение на туберкулоза и други **бактериални инфекции**
- фенитоин и фенобарбитал за лечение на **епилепсия**
- окскарбазепин и карбамазепин за лечение на **епилепсия** или **биполярно разстройство**
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство за лечение на **депресия**.

→ **Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате (или Вашето дете) някое от тези лекарства. Вашият лекар може да реши да коригира Вашата доза или че се нуждаете от допълнителни контролни прегледи.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Tivicaу.

Приемането на Tivicaу към момента на зачеването или през първите шест седмици от бременността може да повиши риска от вроден дефект, наречен дефект на невралната тръба, като например спина бифида (нарушение в развитието на гръбначния стълб и гръбначния мозък).

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Tivicaу:

→ **Говорете с Вашия лекар** и обсъдете дали има нужда от контрацепция, като презерватив или противозачатъчни таблетки.

Уведомете незабавно лекаря си, ако забременеете или планирате бременност. Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви. Не спирайте приема на Tivicaу без да се консултирате с лекаря си, тъй като това може да навреди на Вас и на детето, с което сте бременна.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Tivicaу може също да преминат в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Tivicaу може да предизвика замаяване и други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието.

→ **Недейте да шофирате или да работите с машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

Tivicaу съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Tivicaу

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- **Обичайната доза е 50 mg веднъж дневно.**
- Ако приемате някакви **други лекарства**, дозата е **50 mg два пъти дневно.**
- **За лечение на ХИВ, резистентен** на други лекарства, подобни на Tivicaу, обичайната доза е **50 mg два пъти дневно.**

Вашият лекар ще реши коя е подходящата доза Tivicaу за Вас.

Поглъщайте таблетката(ите) с малко течност.

Tivicaу може да се приема **със или без храна**. Когато Tivicaу се приема два пъти дневно, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате лекарството с храна.

Tivicaу се предлага също и под формата на **диспергиращи се таблетки**. Филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не са еднакви, затова **не преминавайте** от филмирани към диспергиращи се таблетки и обратно, без първо да се посъветвате с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

- **Дозата на Tivicaу за деца** трябва да се коригира с израстването им или наддаването на тегло.
→ Поради това е важно децата да **спазват планираните посещения при лекар.**

- При деца на възраст между 6 и 12 години Вашият лекар ще прецени каква е точната доза Tivisau в зависимост от теглото и възрастта на детето Ви.
- За да се намали рискът от задавяне, децата **не трябва да поглъщат повече от една таблетка наведнъж**.
- Tivisau **не** трябва да се използва при деца и юноши с **ХИВ инфекция, която е резистентна** на други лекарства, подобни на Tivisau.

Антиацидни лекарства

Антиациди за лечение на **лошо храносмилане и киселини** в стомаха могат да възпрепятстват абсорбцията на Tivisau в организма и да намалят неговата ефикасност.

Не приемайте антиацид 6 часа преди да приемете Tivisau или най-малко 2 часа след като приемете лекарството. Други лекарства, понижаващи киселинността, като ранитидин и омепразол, могат да бъдат приемани с Tivisau.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар относно приема на лекарства, понижаващи киселинността, заедно с Tivisau.

Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо или мултивитамици

Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо или мултивитамици могат да възпрепятстват абсорбцията на Tivisau в организма и да намалят неговата ефикасност.

Не приемайте добавки, съдържащи калций, желязо или мултивитамици 6 часа преди да приемете Tivisau или най-малко 2 часа след като приемете лекарството.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар за допълнителен съвет относно прием на добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо или мултивитамици, с Tivisau.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tivisau

Ако приемете (или Вашето дете) прекалено много таблетки Tivisau, **обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет**. Ако е възможно, покажете опаковката на Tivisau.

Ако сте пропуснали да приемете Tivisau

Ако пропуснете (или Вашето дете) доза, приемете я колкото е възможно по-бързо, след като си спомните. Но ако трябва да приемете Вашата следваща доза през следващите 4 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете Вашето лечение както преди.

→ **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Не спирайте приема на Tivisau без съвет от Вашия лекар

Приемайте Tivisau толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Те са нечести при хора, приемащи Tivisau. Симптомите включват:

- кожен обрив
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднение в дишането
- мускулни или ставни болки.

→ **Незабавно се обърнете към лекар**. Вашият лекар може да реши да Ви направи

изследвания на черния дроб, бъбреците или кръвта и може да Ви каже да спрете лечението с Tivicay.

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10 човека**:

- главоболие
- диария
- гадене.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10 човека**:

- обрив
- сърбеж (*пруритус*)
- повръщане
- стомашна болка (*коремна болка*)
- стомашен (*коремен*) дискомфорт
- наддаване на тегло
- безсъние
- замаяност
- необичайни сънища
- депресия (усещане за дълбока тъга и непълноценност)
- тревожност
- липса на енергия (*умора*)
- газове (*флатуленция*)
- повишаване на нивото на чернодробните ензими
- повишаване на нивото на ензими, произвеждани в мускулите (*креатинфосфокиназа*).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100 човека**:

- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- опит за самоубийство*
- суицидни мисли*
- пристъп на паника
- ставна болка
- мускулна болка.

* особено при пациенти, които са имали депресия или психични заболявания в миналото.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 1000 човека**:

- чернодробна недостатъчност (признаците могат да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите или необичайно тъмна урина)
- повишаване на билирубина (изследване на чернодробната функция) в кръвта Ви
- самоубийство (по-специално при пациенти, които в миналото са имали депресия или психични проблеми).

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар**, ако получите някакви психични проблеми (вижте и другите психични проблеми, посочени по-горе).

Симптоми на инфекция и възпаление

Хора с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат отслабена имунна система и е по-вероятно да развият тежки инфекции (*опортюнистични инфекции*). Тези инфекции могат да бъдат „тихи” и да не се открият от отслабената имунна система преди започване на лечението. След започване на лечението, имунната система става по-устойчива и може да атакува инфекциите, което може да причини симптоми на инфекция или възпаление. Симптомите обикновено включват

повишена температура и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднения в дишането.

В редки случаи, тъй като имунната система става по-силна, тя може също да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни заболявания*). Симптомите на автоимунни заболявания може да се развият много месеци след като започнете да приемате лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите могат да включват:

- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм) или треперене
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако получите (или Вашето дете) някакви симптоми на инфекция и възпаление или ако забележите някой от симптомите по-горе:

→ **Кажете незабавно на Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без лекарски съвет.

Ставна болка, скованост и проблеми с костите

Някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костната тъкан загиват, поради намалено кръвоснабдяване на костта. Пациентите е по-вероятно да развият това състояние:

- ако са приемали комбинирана терапия продължително време
- ако също така приемат противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако пият алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост на ставите
- болки в ставите (особено в таза, коляното или рамото)
- трудност при движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ **Кажете на Вашия лекар.**

Ефекти върху теглото, нивата на липиди и глюкоза в кръвта

По време на лечение за ХИВ може да настъпят покачване на теглото и увеличаване на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това е отчасти свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а понякога е свързано със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви изследва за тези изменения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tivicay

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан след „Годен до:” върху опаковката и бутилката.

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Tivicay 25 mg и 50 mg филмирани таблетки

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tivicay

- Активното вещество е долутегравир. Всяка таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 10 mg, 25 mg или 50 mg долутегравир.
- Другите съставки са манитол (E421), микрокристална целулоза, повидон, натриев нишестен гликолат, натриев стеарилфумарат, поли(винилов алкохол) частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол, талк и за 25 mg и 50 mg таблетки - жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Tivicay и какво съдържа опаковката

Tivicay 10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис 'SV 572' от едната страна и '10' от другата страна. Бутилката съдържа сушител за намаляване на влагата. След отваряне на бутилката, дръжте сушителя в бутилката, не го отстранявайте.

Tivicay 25 mg филмирани таблетки са светложълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис 'SV 572' от едната страна и '25' от другата страна.

Tivicay 50 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис 'SV 572' от едната страна и '50' от другата страна.

Филмираните таблетки се доставят в бутилки, съдържащи 30 или 90 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

Производител

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Испания
или
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Полша.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viiivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Tivicay 5 mg диспергиращи се таблетки долутегравир (*dolutegravir*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете (или Вашето дете, ако то е пациентът) да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас (или на Вашето дете, ако то е пациентът). Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tivicay и за какво се използва
 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tivicay
 3. Как да приемате Tivicay
 4. Възможни нежелани реакции
 5. Как да съхранявате Tivicay
 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
- Предоставени са също инструкции за употреба стъпка по стъпка.

1. Какво представлява Tivicay и за какво се използва

Tivicay съдържа активното вещество долутегравир. Долутегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори*.

Tivicay се използва за лечение на **инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус)** при възрастни, юноши и деца на възраст най-малко 4 седмици или по-големи, и с телесно тегло най-малко 3 kg.

Tivicay не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. В резултат на това, лекарството също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Tivicay по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

Tivicay винаги се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарства (*комбинирана терапия*). За да контролирате инфекцията с ХИВ и за да спрете влошаването на Вашето заболяване, трябва да продължите да приемате всички Ваши лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете някое от тях.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tivicay

Не приемайте Tivicay:

- ако сте алергични (или детето Ви, ако то е пациентът) към долутегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако приемате (или Вашето дете) друго лекарство, наречено фампридин (известно също като далфампридин, използвано при множествена склероза).
- Ако мислите, че нещо от гореизброеното се отнася за Вас (или за детето Ви), кажете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Внимавайте за поява на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други заболявания, които могат да бъдат сериозни. Те включват:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и проблеми с костите

Необходимо е да знаете за важни признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате (или детето Ви, ако то е пациентът) Tivicay.

→ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 4-седмична възраст, с телесно тегло под 3 kg или с ХИВ инфекция, която е резистентна на други лекарства, подобни на Tivicay. Приложението на Tivicay диспергиращи се таблетки при деца на възраст под 4 седмици или с телесно тегло под 3 kg все още не е проучено.

Децата трябва да спазват планираните посещения при лекар (*вижте „Деца и юноши“ в точка 3 за повече информация*).

Други лекарства и Tivicay

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие (или детето Ви) приемате, наскоро сте приемали или имате намерение да приемате други лекарства.

Не приемайте Tivicay със следното лекарство:

- фампридин (известно също като далфампридин), използвано при **множествена склероза**.

Някои лекарства могат да повлияят действието на Tivicay или да увеличат вероятността за поява на нежелани реакции. Tivicay също така може да повлияе действието на други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие (или детето Ви) приемате някое от лекарствата в следващия списък:

- метформин, за лечение на **диабет**
- лекарства, наречени **антиациди**, за лечение на **лошо храносмилане и киселини**. **Не приемайте антиацид** 6 часа преди да приемете Tivicay или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (*вижте също точка 3*).
- добавки, съдържащи **калций**, добавки, съдържащи **желязо**, и мултивитамици. **Не приемайте добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици** 6 часа преди да приемете Tivicay или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (*вижте също точка 3*).
- етравирин, ефавиренц, фозампренавир/ритонавир, невирапин или типранавир/ритонавир, за лечение на **ХИВ инфекция**
- рифампицин за лечение на туберкулоза и други **бактериални инфекции**
- фенитоин и фенобарбитал, за лечение на **епилепсия**
- окскарбамазепин и карбамазепин за лечение на **епилепсия** или **биполярно разстройство**
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство за лечение на **депресия**

→ **Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако Вие (или детето Ви) приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да реши да коригира Вашата доза или че се нуждаете от допълнителни контролни прегледи.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Tivicaу.

Приемането на Tivicaу към момента на зачеването или през първите шест седмици на бременността може да повиши риска от вроден дефект, наречен дефект на невралната тръба, като например спина бифида (малформация на гръбначния стълб).

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Tivicaу:

→ **Говорете с Вашия лекар** и обсъдете дали има нужда от контрацепция, като презерватив или противозачатъчни таблетки.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забременеете или планирате бременност. Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви. Не спирайте приема на Tivicaу без да се консултирате с лекаря си, тъй като това може да навреди на Вас и нероденото Ви дете.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Tivicaу може също да преминат в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Tivicaу може да предизвика замаяване и други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието.

→ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

Tivicaу съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Tivicaу

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

- **Обичайната доза за възрастни** е 30 mg (приета като шест диспергиращи се таблетки от 5 mg) **веднъж дневно.**
- Ако приемате **някакви други лекарства**, дозата е 30 mg (приета като шест диспергиращи се таблетки от 5 mg) **два пъти дневно.**
- **За лечение на ХИВ, резистентен** на други лекарства, подобни на Tivicaу, обичайната доза е 30 mg (приета като шест диспергиращи се таблетки от 5 mg), **два пъти дневно.**

Вашият лекар ще реши коя е подходящата доза Tivicaу за Вас.

Деца и юноши

- **Дозата на Tivicaу за деца** трябва да се коригира с израстването им или наддаването на тегло.
→ Поради това е важно децата **да спазват планираните посещения при лекар.**
- Деца и юноши с тегло най-малко 20 kg може да приемат дозата за възрастни 30 mg, веднъж дневно или 15 mg два пъти дневно. Вашият лекар ще реши как Tivicaу трябва да се приема.

- За деца на възраст най-малко 4 седмици и с телесно тегло между 3 и 20 kg Вашият лекар ще прецени каква е правилната доза Tivicaу в зависимост от телесното тегло и възрастта на детето Ви.
- Ако таблетките се поглъщат цели с вода, децата **не трябва да поглъщат повече от една таблетка наведнъж**, за да се намали рискът от задавяне.
- Tivicaу **не** трябва да се използва при деца и юноши с **ХИВ инфекция, която е резистентна** на други лекарства, подобни на Tivicaу.

Как да приемате диспергиращите се таблетки

- Диспергиращите се таблетки може да се диспергират в питейна вода или да се поглъщат цели с питейна вода. При диспергиране количеството на водата ще зависи от броя на предписаните таблетки. Таблетката(ите) трябва да се диспергира(т) напълно преди поглъщане.
Вижте отделните инструкции за употреба относно начина на диспергиране и приложение на таблетките с помощта на чашката за дозиране и спринцовката за перорални форми, предоставени в тази опаковка.
- **Не** дъвчете, **не** чупете и **не** разтрошавайте таблетките.
- Tivicaу може да се приема **със или без храна**. Когато Tivicaу се приема два пъти дневно, Вашият лекар може да Ви посъветва да го приемате с храна.

Tivicaу се предлага също и под формата на **филмирани таблетки**. Филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не са еднакви, затова **не преминавайте** от филмирани към диспергиращи се таблетки и обратно, без първо да се посъветвате с Вашия лекар.

Антиацидни лекарства

Антиациди за лечение на **лошо храносмилане** и **киселини** могат да възпрепятстват абсорбцията на Tivicaу в организма и да намалят неговата ефикасност.

Не приемайте антиацид 6 часа преди да приемете Tivicaу или най-малко 2 часа след като приемете лекарството. Други лекарства, понижаващи киселинността, като ранитидин и омепразол, могат да се приемат едновременно с Tivicaу.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар относно приема на лекарства, понижаващи киселинността, заедно с Tivicaу.

Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици

Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо или мултивитамици могат да възпрепятстват абсорбцията на Tivicaу в организма и да намалят неговата ефикасност.

Не приемайте добавки, съдържащи калций, желязо или мултивитамици 6 часа преди да приемете Tivicaу или най-малко 2 часа след като приемете лекарството.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар за допълнителен съвет относно прием на добавки, съдържащи калций, желязо или мултивитамици, с Tivicaу.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tivicaу

Ако Вие (или детето Ви) сте приели прекалено много таблетки Tivicaу, **обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет**. Ако е възможно, покажете опаковката на Tivicaу.

Ако сте пропуснали да приемете Tivicaу

Ако пропуснете (или Вашето дете) доза, приемете я колкото е възможно по-бързо, след като си спомните. Но ако трябва да приемете Вашата следваща доза през следващите 4 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете Вашето лечение както преди.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Не спирайте приема на Tivicaу без съвет от Вашия лекар

Приемайте Tivicaу толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Те са нечести при хора, приемащи Tivicaу. Симптомите включват:

- кожен обрив
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднение в дишането
- мускулни или ставни болки.

→ **Незабавно се обърнете към лекар.** Вашият лекар може да реши да Ви направи изследвания на черния дроб, бъбреците или кръвта и може да Ви каже да спрете лечението с Tivicaу.

Много чести нежелани реакции

Те може да засегнат **повече от 1 на 10 човека:**

- главоболие
- диария
- гадене.

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 10 човека:**

- обрив
- сърбеж (*пруритус*)
- повръщане
- стомашна болка (*коремна болка*)
- стомашен (*коремен*) дискомфорт
- наддаване на тегло
- безсъние
- замаяност
- необичайни сънища
- депресия (чувство на дълбока тъга и непълноценност)
- тревожност
- липса на енергия (*умора*)
- газове (*флатуленция*)
- повишаване на нивото на чернодробните ензими
- повишаване на нивото на ензими, произвеждани в мускулите (*креатинфосфокиназа*).

Нечести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 100 човека:**

- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- опит за самоубийство*
- суицидни мисли*
- пристъп на паника
- ставна болка
- болка в мускулите.

* особено при пациенти, които са имали депресия или психични заболявания в миналото

Редки нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 1 000 човека**:

- чернодробна недостатъчност (признаците може да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите или необичайно тъмна урина)
- повишаване на билирубина (изследване на чернодробната функция) в кръвта Ви
- самоубийство (по-специално при пациенти, които в миналото са имали депресия или психични проблеми).

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар**, ако получите някакви психични проблеми (вижте и другите психични проблеми, посочени по-горе).

Симптоми на инфекция и възпаление

Хора с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат отслабена имунна система и е по-вероятно да развият тежки инфекции (*опортюнистични инфекции*). Тези инфекции могат да бъдат „тихи“ и да не се открият от отслабената имунна система преди започване на лечението. След започване на лечението, имунната система става по-устойчива и може да атакува инфекциите, което може да причини симптоми на инфекция или възпаление. Симптомите обикновено включват **повишена температура** и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднения в дишането.

В редки случаи, тъй като имунната система става по-силна, тя може също да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни заболявания*). Симптомите на автоимунни заболявания може да се развият много месеци след като започнете да приемате лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите може да включват:

- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм) или треперене
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако Вие (или детето Ви) получите някакви симптоми на инфекция и възпаление или ако забележите някой от симптомите по-горе:

→ **Кажете незабавно на Вашия лекар**. Не приемайте други лекарства за инфекцията без лекарски съвет.

Ставна болка, скованост и проблеми с костите

Някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костната тъкан загиват, поради намалено кръвоснабдяване на костта. Пациентите е по-вероятно да развият това състояние:

- ако са приемали комбинирана терапия продължително време
- ако също така приемат противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако пият алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост на ставите
- болки в ставите (особено в бедрото, коляното или рамото)
- трудност при движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ **Кажете на Вашия лекар**.

Ефекти върху теглото, нивата на липиди и глюкоза в кръвта

По време на лечение за ХИВ може да настъпят покачване теглото и увеличаване на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това е отчасти свързано с възстановяването на здравето и

начина на живот, а понякога е свързано със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви прави изследвания за тези изменения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tivicay

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан след „Годен до:” върху опаковката и бутилката.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tivicay

Активното вещество е долутегравир. Всяка таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 5 mg долутегравир.

Другите съставки са манитол (E421), микрокристална целулоза, повидон, натриев нишестен гликолат, колоиден силициев диоксид и микрокристална целулоза, кросповидон, натриев стеарилфумарат, калциев сулфат дихидрат, сукралоза, аромат на ягоди крем, титанов диоксид (E171), хипромелоза и макрогол.

Как изглежда Tivicay и какво съдържа опаковката

Tivicay 5 mg диспергиращи се таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис „SV H7S“ от едната страна и „5“ от другата страна. Бутилката съдържа сушител за намаляване на влагата. След отваряне на бутилката оставете сушителя в бутилката, не го отстранявайте.

Диспергиращите се таблетки се доставят в бутилки, съдържащи 60 таблетки.

В опаковката са предоставени чашка за дозиране и спринцовка за перорални форми.

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Нидерландия

Производител

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба стъпка по стъпка

Прочетете тези Инструкции за употреба, преди да дадете доза от лекарството.

Следвайте стъпките, като използвате чиста питейна вода, за да пригответе и дадете доза на кърмаче или дете, което не може да преглъща таблетките.

Важна информация

Винаги давайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Говорете с него, ако не сте сигурни.

Не дъвчете, **не** чупете и **не** разтрошавайте таблетките.

Ако забравите да дадете доза от лекарството, дайте я веднага щом си спомните. Но ако трябва да приемете Вашата следваща доза в рамките на следващите 4 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете Вашето лечение както преди. Не давайте 2 дози по едно и също време или повече от предписаното от Вашия лекар.

Ако дадете прекалено голямо количество от лекарството, веднага потърсете спешна медицинска помощ.

Ако детето Ви може и предпочита да гълта таблетките, тогава можете да пропуснете следващите стъпки.



Опаковката съдържа:

- Бутилка, съдържаща 60 таблетки.
- Комплект за дозиране:
 - **Чашка:** използвайте я, за да пригответе и дадете лекарството на деца.
 - **Спринцовка за перорални форми:** използвайте я, за да дадете лекарството на кърмачета.

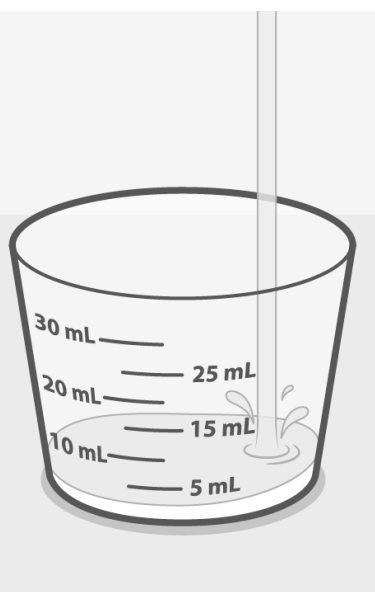
Ще Ви трябва още:

- Чиста питейна вода.

Подготовка

1. Налейте вода

Ръководство за обем на водата						
Брой таблетки	1	2	3	4	5	6
Количество вода	5 ml			10 ml		



- Налейте чиста питейна вода в чашката.
В таблицата по-горе е посочено необходимото количество вода за приготвяне на предписаната доза.

Използвайте само питейна вода.

Не използвайте други напитки или храна, за да пригответе дозата.

2. Подготовка на лекарството



- Добавете предписания брой таблетка(ки) към водата.
- Въртете леко чашката в продължение на 1 до 2 минути, за да се диспергира(т) таблетката(ите). Лекарството ще стане мътно. Внимавайте да не го разлеете.
- Проверете дали лекарството е готово. Ако има парчета от таблетката, въртете чашката, докато се разтворят.

Ако разлеете част от лекарството, почистете разлятото.

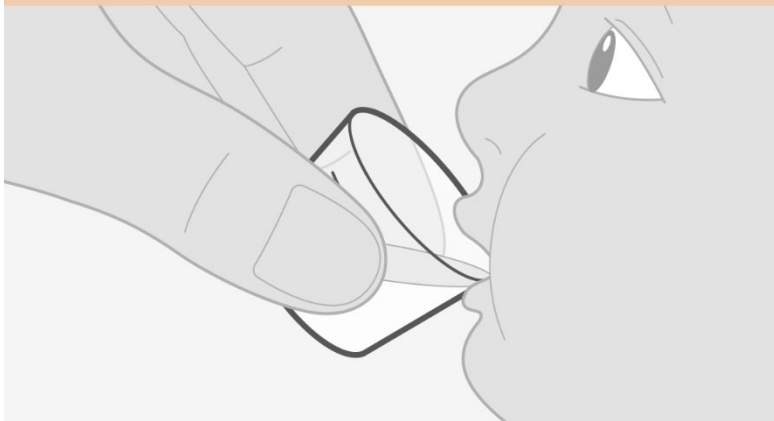
Изхвърлете останалата част от приготвеното лекарство и пригответе нова доза.

Трябва да дадете дозата от лекарството в рамките на 30 минути след приготвяне на дозата. Ако са изминали повече от 30 минути, изхвърлете дозата и пригответе нова доза от лекарството.

Даване на лекарството

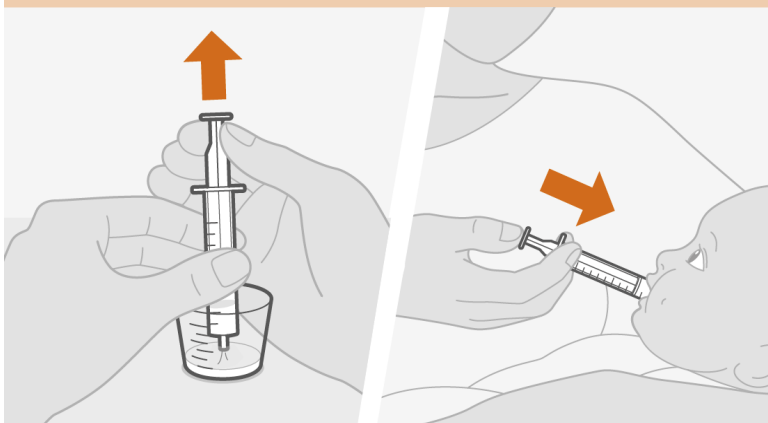
3. Даване на лекарството

Даване на лекарството на дете



- Уверете се, че детето е в изправено положение. Дайте цялото количество от приготвеното лекарство на детето.
- Добавете още 5 ml питейна вода в чашката, завъртете и дайте на детето да я изпие.
- Повторете отново, ако е останала някаква част от лекарството, за да сте сигурни, че детето ще получи цялата доза.

Даване на лекарството на кърмаче

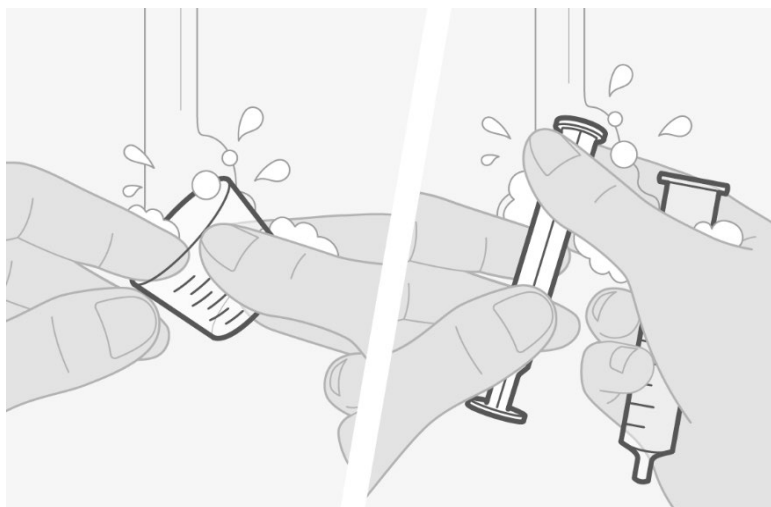


- Поставете върха на спринцовката за перорални форми в приготвеното лекарство и изтеглете цялото количество от лекарството в спринцовката чрез издърпване на буталото.
- Поставете върха на спринцовката за перорални форми към вътрешната страна на бузата на кърмачето. Внимателно натиснете надолу буталото, за да дадете бавно дозата.
- Прибавете още 5 ml питейна вода в чашката и завъртете. Изтеглете останалото лекарство в спринцовката за перорални форми и дайте цялото количество на кърмачето.
- Повторете отново, ако е останало някаква част от лекарството, за да сте сигурни, че кърмачето ще получи цялата доза.

Оставете му време да преглътне лекарството.

Почистване

4. Почистване на дозиращите устройства



- Измийте чашката с вода.
- Издърпайте буталото от спринцовката за перорални форми и измийте отделно частите на спринцовката с вода. Оставете ги да изсъхнат напълно, преди отново да сглобите спринцовката и да я приберете за съхранение.
- Всички използвани части трябва да са чисти преди приготвяне на следващата доза.

Информация за съхранение

Съхранявайте таблетките в бутилката. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Бутилката съдържа контейнер със сушител, който помага таблетките да останат сухи. **Не** яжте сушителя. **Не** отстранявайте сушителя.

Съхранявайте всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Информация за изхвърляне

Когато всички таблетки в бутилката са приети или вече не са необходими, изхвърлете бутилката, чашката и спринцовката за перорални форми. Изхвърлете ги съгласно местните указания за изхвърляне на домашни отпадъци.

Със следващата опаковка ще получите нова чашка и спринцовка за перорални форми.