

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tivicay 10 mg potahované tablety
Tivicay 25 mg potahované tablety
Tivicay 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tivicay 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

Tivicay 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

Tivicay 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tivicay 10 mg potahované tablety

Bílé kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „10“ na druhé straně.

Tivicay 25 mg potahované tablety

Světle žluté kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 7 mm s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

Tivicay 50 mg potahované tablety

Žluté kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 9 mm s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí

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

Doporučená dávka dolutegraviru je 50 mg jednou denně perorálně.

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

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

Doporučená dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denně.

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

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

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

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

Děti ve věku 6 let a starší až méně než 12 let o tělesné hmotnosti alespoň 14 kg

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

Tabulka 1: Doporučené pediatrické dávky pro potahované tablety

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

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

Tabulka 2: Doporučené pediatrické dávky pro potahované tablety

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

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

Dispergovatelné tablety

Přípravek Tivicay je pro pacienty ve věku 6 let a starší o tělesné hmotnosti alespoň 14 kg dostupný ve formě potahovaných tablet. Přípravek Tivicay je rovněž dostupný ve formě dispergovatelných tablet pro pacienty ve věku 4 týdny a starší o tělesné hmotnosti alespoň 3 kg, případně pro pacienty, pro něž nejsou potahované tablety vhodné. Záměna mezi potahovanými a dispergovatelnými tabletami je možná. Biologická dostupnost

u potahovaných a dispergovatelných tablet však není srovnatelná, proto nejsou vzájemně zaměnitelné v poměru miligram za miligram (viz bod 5.2). Například doporučená dávka u dospělých je u potahovaných tablet 50 mg, zatímco u dispergovatelných tablet je to 30 mg. Pacienti, kteří přecházejí z potahovaných tablet na dispergovatelné a obráceně, musí dodržovat doporučené dávkování pro konkrétní lékovou formu.

Vynechaná dávka

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Význam rezistence ke třídě inhibitorů integrázy

Při rozhodování o použití dolutegraviru za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno vzít v úvahu, že účinnost dolutegraviru je značně snížena u virových kmenů s mutací Q148 a ≥ 2 sekundárními mutacemi ze skupiny G140A/C/S, E138A/K/T a L74I (viz bod 5.1). Do jaké míry zvyšuje dolutegravir účinnost v přítomnosti takové rezistence ke třídě inhibitorů integrázy, není jisté (viz bod 5.2).

Hypersenzitivní reakce

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

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

Oportunní infekce

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

Lékové interakce

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

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

Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě dolutegravirem důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu

(CrCl) stupně 3a, tj. 45-59 ml/min] zvýšit riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. O snížení dávky metforminu je nutno vážně uvažovat.

Osteonekróza

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

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

Lamivudin a dolutegravir

Režim podávání dvou léčiv, dolutegraviru v dávce 50 mg jednou denně a lamivudinu v dávce 300 mg jednou denně, byl hodnocen ve dvou velkých randomizovaných a zaslepených studiích GEMINI 1 a GEMINI 2 (viz bod 5.1). Tento režim je vhodný pouze pro léčbu infekcí HIV-1, kde neexistuje známá rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo k lamivudinu, nebo podezření na ni.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných látek na farmakokinetiku dolutegraviru

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

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

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

Účinek dolutegraviru na farmakokinetiku jiných látek

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

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

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

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

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

Tabulka interakcí

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

Tabulka 3: Lékové interakce

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Antivirotika proti HIV-1		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižoval koncentraci dolutegraviru v plazmě. Doporučená dávka dolutegraviru je u dospělých pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Dolutegravir u pacientů rezistentních na INI se nemá užívat spolu s etravirem bez současného podávání atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru nebo lopinaviru/ritonaviru (viz dále v tabulce).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Při současném podávání s efavirenzem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují efavirenz (viz bod 4.4).

Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno; vzhledem k indukci se očekává podobné snížení expozice, jaké bylo pozorováno u efavirenzu)	Při současném podávání s nevirapinem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují nevirapin (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Tenofovir ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky. Tivicay se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 50 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky. Tivicay se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 50 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Tipranavir/ritonavir (TPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Při současném podávání s tipranavirem/ritonavirem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy není nutná úprava dávky. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují fosamprenavir/ritonavir.

Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Není nutná úprava dávky.
Jiná antivirotika		
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nemění koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nemění koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
Další látky		
<i>Blokátor draslíkových kanálů</i>		
Fampridin (také známý jako dalfampridin)	Fampridin ↑	Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s dolutegravirem je kontraindikováno.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	Doporučená dávka dolutegraviru při současném podávání s karbamazepinem je u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiný přípravek než karbamazepin.
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	Doporučená dávka dolutegraviru u dospělých při současném podávání s těmito induktory enzymů je 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiná kombinace nezahrnující induktory enzymů.
<i>Azolová antimykotika</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (nebylo studováno)	Není nutná úprava dávky. Na základě údajů od jiných inhibitorů CYP3A4 se neočekává výrazné zvýšení.
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	Doporučená dávka dolutegraviru u dospělých při současném podávání s třezalkou tečkovanou je 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiný přípravek než třezalka tečkovaná.

Antacida a doplňky		
Antacida obsahující hořčík/hliník	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník se mají užívat s dostatečným časovým odstupem od podání dolutegraviru (alespoň 2 hodiny po jeho podání nebo 6 hodin před ním).
Suplementace vápníkem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Při užívání s jídlem lze přípravek Tivicay a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat současně. Pokud se přípravek Tivicay užívá nalačno, mají se takové doplňky užívat minimálně 2 hodiny po nebo 6 hodin před užitím přípravku Tivicay. Uvedené snížení expozice dolutegraviru bylo pozorováno při užívání dolutegraviru a těchto doplňků stravy nalačno. Při podání s jídlem byly změny v expozici po příjmu spolu s doplňky vápníku nebo železa modifikovány účinkem jídla, které byly podobné expozici dosažené u dolutegraviru podávaného nalačno.
Suplementace železem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík) (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Kortikosteroidy		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
Antidiabetika		
Metformin	Metformin ↑ Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4).
Antimykobakteriální léčiva		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je při současném podávání s rifampicinem doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).

Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický účinek na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s dolutegravirem není nutná úprava dávky.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Není nutná úprava dávky ani jedné z látek.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Tivicay lze použít během těhotenství, je-li to klinicky nutné.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu.

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegraviru. Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5-1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

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

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

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

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

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

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázaný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

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

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly pravděpodobně spojeny s léčbou dolutegravirem, jsou uvedeny podle orgánových systémů, orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Frekvence je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Sideroblastická anémie ¹
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita (viz bod 4.4)
	Méně časté	Syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4) ²
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
	Časté	Abnormální sny
	Časté	Deprese
	Časté	Úzkost
	Méně časté	Panická ataka
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky*, pokusy o sebevraždu* * zejména u pacientů s depresí nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze

	Vzácné	Dokonaná sebevražda* * zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Průjem
	Časté	Zvracení
	Časté	Flatulence
	Časté	Bolest horní poloviny břicha
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Břišní diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST)
	Méně časté	Hepatitida
	Vzácné	Akutní selhání jater, zvýšení hladiny bilirubinu ³
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka
	Časté	Svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Artralgie
	Méně časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení tělesné hmotnosti

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

² viz níže v popisu vybraných nežádoucích účinků

³ v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní abnormality

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Metabolické parametry

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

S předávkováním dolutegravirem je v současnosti omezená zkušenost.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

U dolutegraviru a dalších testovaných antiretrovirotik – stavudinu, abakaviru, efavirenzu, nevirapinu, lopinaviru, amprenaviru, enfuvirtidu, maraviroku a raltegraviru, nebyly *in vitro* pozorovány antagonistické

účinky. Nebyly také pozorovány antagonistické vlivy dolutegraviru a adefoviru, ribavirin neměl významný vliv na účinnost dolutegraviru.

Účinky lidského séra

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

Rezistence

Rezistence in vitro

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

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

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

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

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

Rezistence in vivo

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve fázích IIb a III nebyl pozorován vývoj rezistence ke skupině integrázy nebo k NRTI (n = 118, sledování 48–96 týdnů). U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + lamivudin ve studiích GEMINI (n = 716) nebyl do 144. týdne pozorován rozvoj rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo třídě NRTI.

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

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy (studie VIKING-3) byly u 32 pacientů s protokolem definovaným virologickým selháním (PDVF) během 24. týdne a s párovanými genotypy (všichni léčeni dolutegravirem 50 mg dvakrát denně + optimalizovaným základním režimem) selektovány následující mutace: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) a E157E/Q (n = 1). Rezistence k třídě inhibitorů integrázy vzniklá během léčby se většinou objevila u pacientů s anamnézou mutace Q148 (na počátku léčby nebo dříve). U pěti dalších pacientů se mezi 24. a 48. týdnem vyskytlo PDVF a 2 z těchto 5 pacientů měli mutace objevivší se při léčbě. Mutace objevivší se při léčbě nebo směsi pozorovaných mutací byly L74I (n = 1), N155H (n = 2).

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

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

Účinky na EKG

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dříve neléčení pacienti

Účinnost dolutegraviru u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV je založena na analýze 96týdenních údajů ze dvou randomizovaných mezinárodních dvojitě zaslepených aktivně kontrolovaných studií, SPRING-2 (ING113086) a SINGLE (ING114467). To je podpořeno 96týdenními údaji z otevřené randomizované a aktivně kontrolované studie FLAMINGO (ING114915) a dodatečnými údaji z otevřené fáze studie SINGLE až do 144 týdnů. Účinnost dolutegraviru v kombinaci s lamivudinem u dospělých je podpořena 144týdenními údaji ze dvou identických 148týdenních randomizovaných multicentrických dvojitě zaslepených non-inferiorních studií GEMINI1 (204861) a GEMINI2 (205543).

Ve studii SPRING-2 bylo randomizováno 822 dospělých, kteří dostávali alespoň jednu dávku buď dolutegraviru 50 mg jednou denně, nebo raltegraviru (RAL) 400 mg dvakrát denně, obojí podáváno buď s abakavirem/lamivudinem (ABC/3TC) nebo tenofovirem/emtricitabinem (TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 36 let, 14 % bylo žen, 15 % nebylo bělochů, 11 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 2 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby.

Ve studii SINGLE bylo randomizováno 833 pacientů, kteří dostávali alespoň jednu dávku buď dolutegraviru 50 mg jednou denně s fixní dávkou abakaviru/lamivudinu (dolutegravir + ABC/3TC) nebo s fixní dávkou efavirenzu/tenofoviru/emtricitabinu (EFV/TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 35 let, 16 % bylo žen, 32 % nebylo bělochů, 7 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 4 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby.

Primární výstupy a jiné výsledky ze 48. týdne (včetně výsledků podle klíčových počátečních charakteristik) ze studií SPRING-2 a SINGLE jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Odpověď ve studiích SPRING-2 a SINGLE ve 48. týdnu (snapshot algoritmus, < 50 kopií/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg jednou denně + 2 NRTI n = 411	RAL 400 mg dvakrát denně + 2 NRTI n = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jednou denně n = 414	EFV/TDF/FTC jednou denně n = 419
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Rozdíl v léčbě*	2,5 % (95% CI: - 2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (95% CI: 2,5 %; 12,3 %)	
Bez virologické odpovědi†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích proměnných				
Výchozí virová nálož (kopií/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 %)
Výchozí počet CD4+ (buněk/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 až < 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 %)
Základní 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
Pohlaví				
Muži	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Ženy	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Rasa				
Běloši	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Věk				
< 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 %)
Medián změny CD4 od počátečního stavu	230	230	246‡	187‡
* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů. † Zahrnuje jedince, kteří změnili BR na novou třídu nebo změnili BR na nepovolený protokol nebo kvůli nedostatku účinnosti před 48. týdnem (pouze v SPRING-2); jedince, kteří přerušili před 48. týdnem kvůli nedostatku nebo ztratě účinnosti, a jedince, kteří měli v rozmezí 48. týdne ≥ 50 kopií. ‡ Upravený průměrný rozdíl v léčbě byl statisticky významný (p < 0,001).				

Ve 48. týdnu byl ve studii SPRING-2 dolutegravir neinferiorní k raltegraviru a ve studii SINGLE byly dolutegravir + ABC/3TC superiorní k efavirenzu/TDF/FTC (p = 0,003), viz tabulka 5 výše. Ve studii SINGLE byl medián doby do virové suprese kratší u pacientů léčených dolutegravirem (28 proti 84 dnům; p < 0,0001; prespecifikovaná analýza, upravená pro multiplicitu).

V 96. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky pozorovanými ve 48. týdnu. Ve studii SPRING-2 byl dolutegravir stále non-inferiorní k raltegraviru (virová suprese u 81 % proti 76 % pacientů) a s mediánem změny CD4 buněk 276, resp. 264 buněk/mm³. Ve studii SINGLE byly dolutegravir + ABC/3TC stále superiorní k efavirenzu/TDF/FTC [virová suprese u 80 % oproti 72 %, rozdíl v léčbě 8,0 % (2,3; 13,8), p = 0,006] a s upraveným průměrem změny počtu CD4 buněk 325, resp. 281 buněk/mm³. V otevřené fázi studie SINGLE byla virová suprese ve 144. týdnu zachována; rameno dolutegravir + ABC/3TC (71 %) bylo superiorní k rameni EFV/TDF/FTC (63 %); rozdíl v léčbě byl 8,3 % (2,0; 14,6).

Ve studii FLAMINGO (ING114915), otevřené randomizované aktivně kontrolované studii, dostávalo 484 dosud antiretrovirotiky neléčených pacientů infikovaných HIV-1 jednu dávku buď dolutegraviru 50 mg jednou denně (n = 242) nebo darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg jednou denně (n= 242), obojí podáváno buď s ABC/3TC nebo s TDF/FTC. Na počátku byl medián věku pacientů 34 let, 15 % bylo žen, 28 % nebylo bělochů, 10 % mělo současnou infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 3 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby. Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) byla ve 48. týdnu signifikantně vyšší ve skupině s dolutegravirem (90 %) než ve skupině s DRV/r (83 %). Upravený rozdíl v podílu a 95% CI byly 7,1 % (0,9; 13,2), p = 0,025. V 96. týdnu byla virologická suprese ve skupině s dolutegravirem (80 %) signifikantně vyšší než ve skupině DRV/r (68 %), upravený rozdíl v léčbě [dolutegravir-(DRV + RTV)]: 12,4 %; 95% CI: (4,7; 20,2).

Ve studiích GEMINI -1 (204861) a GEMINI -2 (205543), identických 148týdenních randomizovaných dvojité zaslepených studiích, bylo randomizováno 1 433 dospělých dosud neléčených jedinců infikovaných HIV-1 tak, že dostávali buď režim dvou léčiv, dolutegravir v dávce 50 mg a lamivudin v dávce 300 mg jednou denně, nebo režim tří léčiv, dolutegravir v dávce 50 mg jednou denně s fixní dávkou TDF/FTC. Pacienti byli zahrnuti po screeningu HIV-1 RNA v plazmě 1 000 kopií/ml až ≤ 500 000 kopií/ml. Podle souhrnné analýzy byl na počátku medián věku pacientů 33 let, 15 % byly ženy, 31 % nebyli běloši, 6 % bylo současně infikováno hepatitidou C a 9 % bylo CDC stupně 3. Přibližně třetina pacientů byla infikována non-B subtypem HIV; tyto charakteristiky byly podobné mezi jednotlivými skupinami léčených. Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve skupině dolutegravir plus lamivudin byla ve 48. týdnu non-inferiorní ke skupině dolutegravir plus TDF/FTC, jak je shrnuto v tabulce 5. Výsledky souhrnné analýzy byly v souladu s výsledky jednotlivých studií, v nichž bylo dosaženo primárního cíle (rozdíl v podílu < 50 kopií/ml HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na základě snapshot algoritmu). Upravený rozdíl byl -2,6 % (95% CI: -6,7; 1,5) v GEMINI -1 a -0,7 % (95% CI: -4,3; 2,9) v GEMINI -2 s předem specifikovaným non-inferiorním limitem 10 %.

Tabulka 6: Odpovědi (< 50 kopií/ml, snapshot) ve studii GEMINI 1 + 2, souhrnné údaje ve 48. týdnu

	Dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Všichni pacienti	655/716 (91)	669/717 (93)
	upravený rozdíl -1.7 % (CI 95%: -4,4; 1,1) ^a	
Podle výchozí HIV-1 RNA		
≤ 100 000 kopií/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopií/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Podle CD4+		
≤ 200 buněk/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 buněk/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Podle subtypu HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound do 48. týdne ^b		
	6 (< 1)	4 (< 1)
Průměrná změna počtu CD4 buněk od výchozí hodnoty ve 48. týdnu, buněk/mm ³		
	224	217

^a Upraveno pro výchozí stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm³ vs. > 200 buněk/mm³).

^b Potvrzené hladiny HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml po dříve potvrzené supresi na < 200 kopií/ml.

Ve studiích GEMINI byla v 96. a 144. týdnu spodní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro upravený rozdíl v léčbě u části jedinců s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (snapshot) vyšší než non-inferiorní limit -10 %, a to jak v jednotlivých studiích, tak v souhrnné analýze, viz tabulka 7.

Tabulka 7: Virologické výstupy (snapshot algoritmus) ve studiích GEMINI 1 + 2, souhrnné údaje v 96. a 144. týdnu

	GEMINI-1 a GEMINI-2, souhrnné údaje*			
	DTG + 3TC n = 716	DTG + TDF/FTC n = 717	DTG + 3TC n = 716	DTG + TDF/FTC n = 717
	96. týden		144. týden	
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Rozdíl v léčbě† (95% interval spolehlivosti)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Bez virologické odpovědi	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Příčiny</u>				
Údaje v okně, ≥50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ukončeno kvůli nedostatečné účinnosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Ukončeno z jiných příčin, ≥50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Změna ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Bez virologických údajů v 96./144. týdnu	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Příčiny</u>				
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	3 %	3 %	4 %	4 %
Ukončení studie z jiných příčin	8 %	5 %	11 %	9 %
Ztracení ze sledování	3 %	1 %	3 %	3 %
Odvolání souhlasu	3 %	2 %	4 %	3 %
Odchylky od protokolu	1 %	1 %	2 %	1 %
Rozhodnutí lékaře	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Chybějící údaje v okně, ale stále ve studii	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG = dolutegravir * Výsledky ze souhrnné analýzy odpovídají výsledkům v jednotlivých studiích. † Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro následující výchozí stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm ³ vs. > 200 buněk/mm ³). Souhrnná analýza byla také stratifikována podle studie. Hodnoceno za použití non-inferiorního limitu 10 %. n = počet jedinců v každé léčebné skupině				

Průměrný nárůst počtu CD4+ T-buněk do 144. týdne byl 302 buněk/mm³ v rameni s dolutegravirem a lamivudinem a 300 buněk/mm³ v rameni s dolutegravirem a tenofoviem/emtricitabinem.

Rezistence vzniklá při léčbě u dříve neléčených pacientů, u nichž léčba selhala

Během 96 týdnů ve studiích SPRING-2 a FLAMINGO a během 144 týdnů ve studii SINGLE nebyly v rameni s dolutegravirem pozorovány žádné případy primární rezistence ke třídě integrázy nebo třídě NRTI vzniklé při léčbě. Ve srovnávacím rameni bylo totéž neobjevení se rezistencí vzniklých při léčbě pozorováno ve studii FLAMINGO u pacientů léčených darunavirem/r. Ve studii SPRING-2 selhala léčba v rameni s RAL u čtyř pacientů s významnými NRTI mutacemi a u jednoho pacienta s rezistencí k raltegraviru; ve studii SINGLE selhala léčba v rameni s EFV/TDF/FTC u šesti pacientů s mutacemi spojenými s NNRTI rezistencí a u jednoho pacienta se vyvinula velká NRTI mutace. Během 144 týdnů studií GEMINI -1 a GEMINI -2 nebyly pozorovány žádné případy vzniklé rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo NRTI ani v rameni dolutegravir+3TC ani u komparátora dolutegravir+TDF/FTC.

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

V mezinárodní multicentrické dvojité zaslepené studii SAILING (ING111762) bylo randomizováno 719 již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů infikovaných HIV-1. Ti dostávali buď dolutegravir 50 mg jednou denně nebo raltegravir 400 mg dvakrát denně spolu s investigátorem vybraným základním režimem sestávajícím se až ze 2 látek (včetně alespoň jedné plně účinné látky). Na počátku byl medián věku pacientů

43 let, 32 % bylo žen, 50 % nebylo bělochů, 16 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 46 % bylo CDC třídy C. Všichni pacienti byli rezistentní k alespoň dvěma třídám antiretrovirotik a 49 % pacientů bylo na počátku rezistentních alespoň ke třem třídám antiretrovirotik.

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

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

	Dolutegravir 50 mg jednou denně + BR n = 354§	RAL 400 mg dvakrát denně + BR n = 361§
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	71 %	64 %
Upravený rozdíl v léčbě‡	7,4 % (95% CI: 0,7 %; 14,2 %)	
Bez virologické odpovědi	20 %	28 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích proměnných		
Výchozí virová nálož (kopie/ml)		
≤ 50 000	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50 000	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
Výchozí počet CD4+ (buňky/mm³)		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 až < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 až < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (72 %)
Základní režim		
Genotypové skóre citlivosti* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypové skóre citlivosti* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Užívání DRV v základním režimu		
Bez užití DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
DRV užit s primární PI mutací	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
DRV užit bez primárních PI mutací	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Pohlaví		
Muži	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Ženy	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Rasa		
Běloši	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Věk (roky)		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
Subtyp HIV		
Subtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Jiné†	43/57 (75 %)	42/87 (63 %)
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T buněk (buňky/mm ³)	162	153
‡ Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.		
§ 4 pacienti byli vyloučeni z analýzy účinnosti vzhledem k integritě údajů v jednom studijním místě.		
* Genotypové skóre citlivosti (GSS) bylo definováno jako celkový počet antiretrovirotik v základním režimu, k nimž virové izoláty pacientů vykázaly na základě testu genotypové rezistence na počátku citlivost.		
† Jiné subtypy zahrnovaly: komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), všechny ostatní < 10.		

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

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

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

V multicentrické otevřené jednoramenné studii VIKING-3 (ING112574) dostávali již dříve antiretrovirotky léčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1 s virologickým selháním a současnou nebo dříve prokázanou rezistencí k raltegraviru a/nebo elvitegraviru Tivicay 50 mg dvakrát denně spolu se současně selhávajícím základním režimem po 7 dní, avšak s optimalizovaným základním antiretrovirovým režimem od 8. dne. Ve studii bylo zahrnuto 183 pacientů, 133 s INI rezistencí při screeningu a 50 s pouze dřívějším průkazem rezistence (nikoli při screeningu). Raltegravir/elvitegravir byly součástí selhávajícího režimu u 98/183 pacientů (součástí dříve selhavších léčeb u ostatních). Na počátku byl medián věku pacientů 48 let, 23 % bylo žen, 29 % nebylo bělochů a 20 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C. Medián výchozího počtu CD4+ byl 140 buněk/mm³, medián předchozího podávání antiretrovirotik byl 14 let a 56 % bylo CDC třídy C. Pacienti na počátku vykazovali rezistenci k více třídám antiretrovirotik: 79 % mělo ≥ 2 NRTI, 75 % ≥ 1 NNRTI a 71 % ≥ 2 PI významné mutace; 62 % mělo virus non-R5.

Průměr změny od počátečního stavu v HIV RNA v 8. dni (primární výstup) byl $-1,4 \log_{10}$ kopií/ml (95% CI: $-1,3, -1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Odpovědi souvisely s charakteristikou mutací přítomných při vstupu do studie, jak je ukázáno v tabulce 9.

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

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

U pacientů bez detekovaných primárních mutací na počátku ($n = 60$) (tj. RAL/EVG nebyly součástí dosavadní selhávající léčby) bylo v 8. dni snížení virové nálože $1,63 \log_{10}$.

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

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

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

	Týden 24 (n = 161)					Týden 48 (n = 160)
Skupina odvozené IN mutace	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Celkem	Celkem
Bez primární IN mutace ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primární mutace jiná než Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundární mutace ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundární mutace ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

¹historický nebo fenotypový průkaz pouze INI rezistence .
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: kombinovaná genotypová a fenotypová rezistence (Monogram Biosciences Net Assessment)

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Potahované a dispergovatelné tablety nemají stejnou biologickou dostupnost. Relativní biologická dostupnost dispergovatelných tablet je přibližně 1,6krát vyšší než u potahovaných tablet. Dávka 50 mg dolutegraviru podávaná v potahovaných tabletách vyvolá tudíž podobnou expozici jako 30mg dávka dolutegraviru podávaná ve formě šesti 5mg dispergovatelných tablet. Obdobně 40mg dávka dolutegraviru podávaná jako čtyři 10mg potahované tablety vyvolá expozici srovnatelnou s 25mg dávkou dolutegraviru podávanou ve formě pěti 5mg dispergovatelných tablet.

Absorpce

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

Potrava zvyšuje míru a zpomaluje rychlost absorpce dolutegraviru. Biologická dostupnost dolutegraviru závisí na složení potravy: u potahovaných tablet potrava s nízkým obsahem tuku zvyšuje AUC_(0-∞) dolutegraviru o 33 %, zvyšuje C_{max} o 46 % a prodlužuje T_{max} na 3 hodiny oproti 2 hodinám nalačno; potrava se středním obsahem tuku zvyšuje AUC_(0-∞) dolutegraviru o 41 %, zvyšuje C_{max} o 52 % a prodlužuje T_{max} na 4 hodiny a potrava s vysokým obsahem tuku zvyšuje AUC_(0-∞) dolutegraviru o 66 %, zvyšuje C_{max} o 67 %

a prodlužuje $T_{\max}$ na 5 hodin. Tato zvýšení mohou být klinicky významná v přítomnosti určité rezistence ke třídě inhibitorů integrázy. Proto se u pacientů infikovaných HIV s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy doporučuje užívat Tivicay s jídlem (viz bod 4.2).

Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena.

Distribuce

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

Dolutegravir je přítomen v mozkomíšním moku (CSF). U 13 dosud neléčených jedinců na stabilním režimu dolutegravir a abakavir/lamivudin byly koncentrace dolutegraviru v CSF průměrně 18 ng/ml (srovnatelné s koncentrací volné složky v plazmě a nad IC_{50}).

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

Biotransformace

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

Lékové interakce

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

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

Linearita farmakokinetiky dolutegraviru je závislá na dávce a lékové formě. Po perorálním podávání lékové formy potahovaných tablet vykázal dolutegravir obecně nelineární farmakokinetiku s nižšími než na dávce závislými nárůsty plazmatické expozice od 2 do 100 mg; pro lékovou formu potahovaných tablet se však

nárůsty expozic dolutegraviru jeví jako úměrné dávce od 25 mg do 50 mg. Při podání 50mg potahované tablety dvakrát denně byla expozice během 24 hodin přibližně dvojnásobná ve srovnání s 50mg potahovanou tabletou jednou denně.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V randomizované studii s různými dávkami se u pacientů infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) dávkou 50 mg prokázala rychlá na dávce závislá antivirová účinnost s průměrným poklesem HIV-1 RNA 2,5 log₁₀ v den 11. Tato antivirová odpověď se ve skupině užívající 50mg potahované tablety udržela po 3 až 4 dny po podání poslední dávky.

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika dolutegraviru ve formě potahovaných a dispergovatelných tablet podávaných jednou denně u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let byla hodnocena ve dvou probíhajících studiích (P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Simulované plazmatické expozice v rovnovážném stavu při dávkách podávaných jednou denně podle hmotnostního rozmezí jsou shrnuty v tabulce 12.

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

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

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

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

Hmotnostní rozmezí (kg)	Forma dávkování dolutegraviru ^a	Dávkování dvakrát denně (mg)	Farmakokinetický parametr Geometrický průměr (90% CI)		
			C _{max} (μg/ml)	AUC _{0-12h} (μg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 až <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1 760 (509; 5 330)
6 až <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2 190 (565; 6 960)
10 až < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1 400 (351; 4 480)
14 až < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1 890 (482; 6 070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1 840 (496; 5 650)
20 až < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1 690 (455; 5 360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2 040 (567; 6 250)
25 až < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1 580 (414; 4 930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1 910 (530; 5 760)
30 až < 35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1 770 (494; 5 400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1 470 (425; 4 400)
DT = dispergovatelná tableta FCT = potahovaná tableta a. Biologická dostupnost dolutegraviru ve formě dispergovatelných tablet činí ~1,6násobek dolutegraviru ve formě potahovaných tablet.. b. věk < 6 měsíců c. věk ≥ 6 měsíců					

Starší pacienti

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Dolutegravir je primárně metabolizován a vylučován játry. Osmi pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednotlivá dávka 50 mg dolutegraviru ve formě potahovaných tablet. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nepovažuje za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku Tivicay nebyl studován.

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivo

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

V juvenilní studii toxicity u potkanů vedlo podání dolutegraviru v dávce 75 mg/kg/den ke dvěma úmrtím před odstavením. Během léčby v období před odstavením byly v této skupině sníženy průměrné přírůstky tělesné hmotnosti a snížení u samic před odstavením přetrvávalo během celé studie. Systémová expozice této dávce dolutegraviru (na základě AUC) byla při doporučené pediatrické expozici ~ 17-20krát vyšší než

u člověka. U mláďat nebyly ve srovnání s dospělými jedinci identifikovány žádné nové cílové orgány. V pre/postnatální vývojové studii u potkanů bylo během kojení pozorováno snížení tělesné hmotnosti potomků při toxické dávce pro matku (přibližně 27násobek expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)
Mikrokrytalická celulóza
Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172) (u 25mg a 50mg tablet)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tivicay 10 mg potahované tablety

5 let

Tivicay 25 mg potahované tablety

4 roky

Tivicay 50 mg potahované tablety

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tivicay 10 mg potahované tablety

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

Tivicay 25 mg a 50 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou folií. Lahvičky obsahují 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Tivicay 10 mg potahované tablety

Každá lahvička obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tivicay 5 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta.

Bílé kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „SV H7S“ na jedné straně a „5“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tivicay je indikován v kombinaci s dalšími antiretroviroty k léčbě dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku 4 týdny a starších a s tělesnou hmotností alespoň 3 kg infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí

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

Doporučená dávka dolutegraviru je 30 mg (šest 5mg dispergovatelných tablet) jednou denně perorálně.

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

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

Doporučená dávka dolutegraviru je 30 mg (šest 5mg dispergovatelných tablet) dvakrát denně perorálně.

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

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

Dospívající, děti a kojenci ve věku 4 týdny a starší a s tělesnou hmotností alespoň 3 kg

Pacienti infikovaní HIV-1 bez rezistence ke třídě inhibitorů integrázy

Doporučená dávka dolutegraviru se stanovuje podle tělesné hmotnosti a věku dítěte. (viz tabulka 1 a bod 5.2).

Tabulka 1: Doporučené pediatrické dávky pro dispergovatelné tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka
3 až < 6	5 mg jednou denně
6 až < 10 < 6 měsíců	10 mg jednou denně
≥ 6 měsíců	15 mg jednou denně
10 až < 14	20 mg jednou denně
14 až < 20	25 mg jednou denně
20 nebo více	30 mg jednou denně

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

Tabulka 2: Doporučené pediatrické dávky pro dispergovatelné tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka
3 až < 6	---
6 až < 10 < 6 měsíců	5 mg dvakrát denně
≥ 6 měsíců	10 mg dvakrát denně
10 až < 14	10 mg dvakrát denně
14 až méně než 20	15 mg dvakrát denně
20 nebo více	15 mg dvakrát denně

Pacienti infikovaní HIV-1 s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy

Pro doporučení dávky dolutegraviru u dospívajících, dětí a kojenců s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Potahované tablety

Přípravek Tivicay je k dispozici ve formě dispergovatelných tablet pro pacienty ve věku 4 týdny a starší s tělesnou hmotností alespoň 3 kg, případně pro pacienty, pro které nejsou potahované tablety vhodné.

Přípravek Tivicay je pro pacienty ve věku 6 let a starší o tělesné hmotnosti alespoň 14 kg dostupný ve formě potahovaných tablet. Pacient může přejít od užívání dispergovatelných tablet k užívání potahovaných tablet. Biologická dostupnost u dispergovatelných tablet a potahovaných tablet však není srovnatelná, proto nejsou vzájemně zaměnitelné v poměru miligram za miligram (viz bod 5.2). Například doporučená dávka u dospělých je u dispergovatelných tablet 30 mg, zatímco u potahovaných tablet je to 50 mg. Pacienti, kteří přecházejí mezi dispergovatelnými a potahovanými tabletami, musí dodržovat doporučené dávkování pro konkrétní lékovou formu.

Vynechaná dávka

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dolutegraviru u dětí ve věku do 4 týdnů nebo s tělesnou hmotností menší než 3 kg nebyly dosud stanoveny. Pro doporučení dávky dolutegraviru u dospívajících, dětí a kojenců s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Tivicay lze užívat buď s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2). Za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy se má přípravek Tivicay přednostně užívat s jídlem, aby se zvýšila expozice (zejména u pacientů s mutací Q148) (viz bod 5.2). Dispergovatelné tablety lze rozpustit v pitné vodě nebo polykat celé a zapíjet pitnou vodou.

Při rozpouštění závisí množství vody na počtu předepsaných tablet. Tabletů/tablet je před spolknutím třeba nechat zcela rozpustit. Tablety se nesmí žvýkat, dělit ani drtit. Dávka rozpuštěného léku musí být podána do 30 minut od její přípravy. Pokud od její přípravy uplynulo více než 30 minut, dávku vylijte a připravte novou dávku léku. Podrobné informace o rozpouštění tablet jsou uvedeny v příbalové informaci (viz Podrobný návod k použití).

Při polykání tablet vcelku pacient nemá zároveň polykat více než jednu tabletu, aby se předešlo riziku dávení.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Význam rezistence ke třídě inhibitorů integrázy

Při rozhodování o použití dolutegraviru za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno vzít v úvahu, že účinnost dolutegraviru je značně snížena u virových kmenů s mutací Q148 a ≥ 2 sekundárními mutacemi ze skupiny G140A/C/S, E138A/K/T a L74I (viz bod 5.1). Do jaké míry zvyšuje dolutegravir účinnost v přítomnosti takové rezistence ke třídě inhibitorů integrázy, není jisté (viz bod 5.2).

Hypersenzitivní reakce

U dolutegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce charakterizované vyrážkou, změnami zdravotního stavu a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných jaterních reakcí. Podávání dolutegraviru a dalších

suspektních léčivých látek je nutno okamžitě ukončit, jakmile se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivní reakce (zahrnující, ale ne omezené pouze na závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou zvýšením hladin jaterních enzymů, horečku, celkovou malátnost, únavu, myalgii nebo artralgiu, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, otok obličeje, eozinofilii, angioedém). Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu. Opožděné ukončení léčby dolutegravirem nebo jinými suspektními léčivými látkami po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožujícím alergickým reakcím.

Syndrom imunitní reaktivace

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

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

Oportunní infekce

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

Lékové interakce

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

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

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

Osteonekróza

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

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

Lamivudin a dolutegravir

Režim podávání dvou léčiv, dolutegraviru v dávce 50 mg ve formě potahovaných tablet jednou denně a lamivudinu v dávce 300 mg jednou denně, byl hodnocen ve dvou velkých randomizovaných a zaslepených studiích GEMINI 1 a GEMINI 2 (viz bod 5.1). Tento režim je vhodný pouze pro léčbu infekcí HIV-1, kde neexistuje známá rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo k lamivudinu, nebo podezření na ni.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných látek na farmakokinetiku dolutegraviru

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

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

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

Účinek dolutegraviru na farmakokinetiku jiných látek

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

Dolutegravir inhiboval *in vitro* renální transportér organických kationtů 2 (OCT2) a transportér vylučování léčiv a toxinů (MATE) 1. U pacientů bylo *in vivo* pozorováno 10–14% snížení clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na transportu OCT2 a MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, u nichž je exkrece závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 [např. fampridin (také známý jako dalfampridin), metformin] (viz tabulka 3).

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

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

Tabulka interakcí

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

Tabulka 3: Lékové interakce

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Antivirotika proti HIV-1		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižoval koncentraci dolutegraviru v plazmě. U dospělých pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy má být doporučená dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. U pacientů rezistentních na INI se dolutegravir nemá užívat spolu s etravirem bez současného podávání atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru nebo lopinaviru/ritonaviru (viz dále v tabulce).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	U dospělých pacientů užívajících efavirenz má být doporučená dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují efavirenz (viz bod 4.4).

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; vzhledem k indukci se očekává podobné snížení expozice, jaké bylo pozorováno u efavirenzu)	U dospělých pacientů užívajících nevirapin má být doporučená dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují nevirapin (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky. Tivicay se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 30 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky. Tivicay se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 30 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Tipranavir/ritonavir (TPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	U dospělých pacientů užívajících tipranavir/ritonavir má být doporučená dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy není nutná úprava dávky. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují fosamprenavir/ritonavir.

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Není nutná úprava dávky.
Jiná antivirotika		
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nezměnil koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nezměnil koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
Další látky		
<i>Blokátor draslikových kanálů</i>		
Fampridin (také známý jako dalfampridin)	Fampridin ↑	Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s dolutegravirem je kontraindikováno.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	U dospělých pacientů užívajících karbamazepin má být doporučená dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních na INI užít jiný přípravek než karbamazepin.
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno, očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	U dospělých pacientů užívajících tyto metabolické induktory má být doporučená dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních na INI užít alternativní kombinace nezahrnující induktory enzymů.
<i>Azolová antimykotika</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (nebylo studováno)	Není nutná úprava dávky. Na základě údajů od jiných inhibitorů CYP3A4 se neočekává výrazné zvýšení.
<i>Rostlinné přípravky</i>		

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Třezalka tečkovaná	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno, očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	U dospělých pacientů užívajících třezalku tečkovanou má být doporučena dávka dolutegraviru podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít alternativní kombinace nezahrnující třezalku tečkovanou.
Antacida a doplňky		
Antacida obsahující hořčík/hliník	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník se mají užívat s dostatečným časovým odstupem od podání dolutegraviru (alespoň 2 hodiny po jeho podání nebo 6 hodin před ním).
Suplementace vápníkem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Při užívání s jídlem lze přípravek Tivicay a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat současně. Pokud se přípravek Tivicay užívá nalačno, mají se takové doplňky užívat minimálně 2 hodiny po nebo 6 hodin před užitím přípravku Tivicay. Uvedené snížení expozice dolutergraviru bylo pozorováno při užívání dolutegraviru a těchto doplňků stravy nalačno. Při podání s jídlem byly změny v expozici po příjmu spolu s doplňky vápníku nebo železa modifikovány účinkem jídla, které byly podobné expozici dosažené u dolutegraviru podávaného nalačno.
Suplementace železem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík) (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Kortikosteroidy		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
Antidiabetika		

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Metformin	Metformin ↑ Při současném podávání s dolutegravirem ve formě 50mg potahovaných tablet jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem ve formě 50mg potahovaných tablet dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4).
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je při současném podávání s rifampicinem doporučená dávka dolutegraviru u dospělých pacientů podávána dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický účinek na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s dolutegravirem není nutná úprava dávky.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Není nutná úprava dávky ani jedné z látek.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Tivicay lze použít během těhotenství, je-li to klinicky nutné.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatální toxicitu.

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegraviru. Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5-1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

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

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

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

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

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

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázaný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem pozorovaným u jednotlivých pacientů byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné účinky na játra (viz bod 4.4). Nejčastěji pozorovanými naléhavými nežádoucími účinky, které se projevily při léčbě, byly nauzea (13 %), průjem (18 %) a bolest hlavy (13 %).

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly pravděpodobně spojeny s léčbou dolutegravirem, jsou uvedeny podle orgánových systémů, orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Frekvence je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

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

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

² Viz níže v popisu vybraných nežádoucích účinků

³ V kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní abnormality

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Metabolické parametry

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním dolutegravirem je v současnosti omezená zkušenost.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

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

Účinky lidského séra

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

Rezistence

Rezistence in vitro

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

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

Primární mutace u raltegraviru/elvitegraviru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q a T66I) neovlivňují

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

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

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

Rezistence in vivo

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve fázích IIb a III nebyl pozorován vývoj rezistence ke skupině integrázy nebo k NRTI ($n = 1\,118$, sledování 48–96 týdnů). U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + lamivudin ve studiích GEMINI ($n = 716$) nebyl do 144. týdne pozorován rozvoj rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo třídě NRTI.

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

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy (studie VIKING-3) byly u 32 pacientů s protokolem definovaným virologickým selháním (PDVF) do 24. týdne a s párovanými genotypy (všichni léčeni dolutegravirem ve formě 50mg potahovaných tablet dvakrát denně + optimalizovaným základním režimem) selektovány následující mutace: L74L/M ($n = 1$), E92Q ($n = 2$), T97A ($n = 9$), E138K/A/T ($n = 8$), G140S ($n = 2$), Y143H ($n = 1$), S147G ($n = 1$), Q148H/K/R ($n = 4$), N155H ($n = 1$) a E157E/Q ($n = 1$). Rezistence k třídě inhibitorů integrázy vzniklá během léčby se většinou objevila u pacientů s anamnézou mutace Q148 (na počátku léčby nebo dříve). U pěti dalších pacientů se mezi 24. a 48. týdnem vyskytlo PDVF a 2 z těchto 5 pacientů měli mutace vzniklé při léčbě. Mutace vzniklé při léčbě nebo kombinace pozorovaných mutací byly L74I ($n = 1$), N155H ($n = 2$).

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

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

Účinky na EKG

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dříve neléčení pacienti

Účinnost dolutegraviru u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV je založena na analýze 96týdenních údajů ze dvou randomizovaných mezinárodních dvojité zaslepených aktivně kontrolovaných studií, SPRING-2 (ING113086) a SINGLE (ING114467). To je podpořeno 96týdenními údaji z otevřené randomizované a aktivně kontrolované studie FLAMINGO (ING114915) a dodatečnými údaji z otevřené fáze studie SINGLE až do 144 týdnů. Účinnost dolutegraviru v kombinaci s lamivudinem u dospělých je podpořena 144týdenními údaji ze dvou identických 148týdenních randomizovaných multicentrických dvojité zaslepených non-inferiorních studií GEMINI 1 (204861) a GEMINI 2 (205543).

Ve studii SPRING-2 bylo randomizováno 822 dospělých, kteří dostávali alespoň jednu dávku buď dolutegraviru ve formě 50mg potahovaných tablet jednou denně nebo raltegravir (RAL) 400 mg dvakrát denně, obojí podáváno buď s abakavirem/lamivudinem (ABC/3TC) nebo tenofovirem/emtricitabinem (TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 36 let, 14 % byly ženy, 15 % nebylo bělochů, 11 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 2 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby.

Ve studii SINGLE bylo randomizováno 833 pacientů, kteří dostávali alespoň jednu dávku buď dolutegraviru ve formě 50mg potahovaných tablet jednou denně s fixní dávkou abakaviru/lamivudinu (dolutegravir + ABC/3TC) nebo s fixní dávkou efavirenzu/tenofoviru/emtricitabinu (EFV/TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 35 let, 16 % byly ženy, 32 % nebylo bělochů, 7 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 4 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby.

Primární výstupy a jiné výsledky ze 48. týdne (včetně výsledků podle klíčových počátečních charakteristik) ze studií SPRING-2 a SINGLE jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Odpověď ve studiích SPRING-2 a SINGLE ve 48. týdnu (snapshot algoritmus, < 50 kopií/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg jednou denně + 2 NRTI n = 411	RAL 400 mg dvakrát denně + 2 NRTI n = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jednou denně n = 414	EFV/TDF/FTC jednou denně n = 419
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Rozdíl v léčbě*	2,5 % (95% CI: -2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (95% CI: 2,5 %; 12,3 %)	
Bez virologické odpovědi†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích proměnných				
Výchozí virová nálož (kopií/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 %)
Výchozí počet CD4+ (buňky/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 až < 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 %)
Základní NRTI				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	—	—
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	—	—
Pohlaví				
Muži	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Ženy	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)

Rasa				
Bílá	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Věk (v letech)				
< 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 %)
Medián změny CD4 od počátečního stavu	230	230	246‡	187‡
* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů. † Zahrnuje jedince, kteří změnili BR na novou třídu nebo změnili BR na nepovolený protokol nebo kvůli nedostatku účinnosti před 48. týdnem (pouze v SPRING-2); jedince, kteří přerušili před 48. týdnem kvůli nedostatku nebo ztrátě účinnosti, a jedince, kteří měli v rozmezí 48. týdne ≥ 50 kopií. ‡ Upravený průměrný rozdíl v léčbě byl statisticky významný ($p < 0,001$).				

Ve 48. týdnů byl ve studii SPRING-2 dolutegravir non-inferiorní k raltegraviru a ve studii SINGLE byly dolutegravir + ABC/3TC superiorní k efavirenzu/TDF/FTC ($p = 0,003$), viz tabulka 5 výše. Ve studii SINGLE byl medián doby do virové suprese kratší u pacientů léčených dolutegravirem (28 proti 84 dnům; $p < 0,0001$; prespecifikovaná analýza, upravená pro multiplicitu).

V 96. týdnů byly výsledky konzistentní s výsledky pozorovanými ve 48. týdnů. Ve studii SPRING-2 byl dolutegravir stále non-inferiorní k raltegraviru (virová suprese u 81 % proti 76 % pacientů) a s mediánem změny počtu CD4 buněk 276, resp. 264 buněk/mm³. Ve studii SINGLE byly dolutegravir + ABC/3TC stále superiorní k efavirenzu/TDF/FTC [virová suprese u 80 % oproti 72 %, rozdíl v léčbě 8,0 % (2,3; 13,8), $p = 0,006$] a s upraveným průměrem změny počtu CD4 buněk 325, resp. 281 buněk/mm³. V otevřené fázi studie SINGLE byla virová suprese ve 144. týdnů zachována; rameno dolutegravir + ABC/3TC (71 %) bylo superiorní k rameni EFV/TDF/FTC (63 %); rozdíl v léčbě byl 8,3 % (2,0; 14,6).

Ve studii FLAMINGO (ING114915), otevřené randomizované aktivně kontrolované studii, dostávalo 484 dosud antiretrovirovými neléčených dospělých infikovaných HIV-1 jednu dávku buď dolutegraviru ve formě 50mg potahovaných tablet jednou denně ($n = 242$), nebo darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg jednou denně ($n = 242$), obojí podáváno buď s ABC/3TC nebo s TDF/FTC. Na počátku byl medián věku pacientů 34 let, 15 % bylo žen, 28 % nebylo bělochů, 10 % mělo současnou infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 3 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby. Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) byla ve 48. týdnů superiorní ve skupině s dolutegravirem (90 %) ke skupině s DRV/r (83 %). Upravený rozdíl v podílu a 95% CI byly 7,1 % (0,9; 13,2), $p = 0,025$. V 96. týdnů byla virologická suprese ve skupině s dolutegravirem (80 %) superiorní ke skupině DRV/r (68 %), upravený rozdíl v léčbě [dolutegravir-(DRV + RTV)]: 12,4 %; 95% CI: (4,7; 20,2).

Ve studiích GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543), identických 148týdenních randomizovaných dvojitě zaslepených studiích, bylo randomizováno 1 433 dospělých dosud antiretrovirovými neléčených jedinců infikovaných HIV-1 tak, že dostávali buď režim dvou léčiv, dolutegravir v dávce 50 mg ve formě potahovaných tablet a lamivudin v dávce 300 mg jednou denně, nebo režim tří léčiv, dolutegravir v dávce ve formě 50mg potahovaných tablet jednou denně s fixní dávkou TDF/FTC. Pacienti byli zahrnuti po screeningu HIV-1 RNA v plazmě 1 000 kopií/ml až ≤ 500 000 kopií/ml. Podle souhrnné analýzy byl na počátku medián věku pacientů 33 let, 15 % byly ženy, 31 % nebylo bělochů, 6 % bylo současně infikováno hepatitidou C a 9 % bylo CDC stupně 3. Přibližně třetina pacientů byla infikována non-B subtypem HIV; tyto charakteristiky byly podobné mezi jednotlivými skupinami léčených. Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve skupině dolutegravir plus lamivudin byla ve 48. týdnů noninferiorní ke skupině dolutegravir plus TDF/FTC, jak je shrnuto v tabulce 6. Výsledky souhrnné analýzy byly v souladu s výsledky jednotlivých studií, v nichž bylo dosaženo primárního cíle (rozdíl v podílu < 50 kopií/ml HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnů na základě Snapshot algoritmu). Upravený rozdíl byl -2,6 % (95% CI: -6,7; 1,5) v GEMINI-1 a -0,7 % (95% CI: -4,3; 2,9) v GEMINI-2 s předem specifikovaným non-inferiorní limitem 10 %.

Tabulka 6: Odpovědi (< 50 kopií/ml, snapshot) ve studii GEMINI 1 + 2, souhrnné údaje ve 48. týdnu

	Dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Všichni pacienti	655/716 (91)	669/717 (93)
	upravený rozdíl -1,7 % (95% CI: -4,4; 1,1) ^a	
Podle výchozí HIV-1 RNA		
≤ 100 000 kopií/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopií/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Podle CD4+		
≤ 200 buněk/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 buněk/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Podle subtypu HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound do 48. týdne ^b	6 (< 1)	4 (< 1)
Průměrná změna počtu CD4 buněk od výchozí hodnoty ve 48. týdnu, buněk/mm ³	224	217

^a Upraveno pro výchozí stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm³ vs. > 200 buněk/mm³)

^b Potvrzené hladiny HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml po dříve potvrzené supresi na < 200 kopií/ml

Ve studiích GEMINI byla v 96. a 144. týdnu spodní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro upravený rozdíl v léčbě u části jedinců s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (snapshot) vyšší než non-inferiorní limit -10 %, a to jak v jednotlivých studiích, tak v souhrnné analýze, viz tabulka 7.

Tabulka 7: Virologické výstupy (snapshot algoritmus) ve studiích GEMINI 1 + 2, souhrnné údaje v 96. a 144. týdnu

	GEMINI-1 a GEMINI-2, souhrnné údaje*			
	DTG + 3TC n = 716	DTG + TDF/FTC n = 717	DTG + 3TC n = 716	DTG + TDF/FTC n = 717
	96. týden		144. týden	
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Rozdíl v léčbě† (95% interval spolehlivosti)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Bez virologické odpovědi	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Příčiny</u>				
Údaje v okně, ≥50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ukončeno kvůli nedostatečné účinnosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Ukončeno z jiných příčin, ≥50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Změna ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Bez virologických údajů v 96./144. týdnu	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Příčiny</u>				
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	3 %	3 %	4 %	4 %
Ukončení studie z jiných příčin	8 %	5 %	11 %	9 %
Ztracení ze sledování	3 %	1 %	3 %	3 %
Odvolání souhlasu	3 %	2 %	4 %	3 %
Odchytky od protokolu	1 %	1 %	2 %	1 %
Rozhodnutí lékaře	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Chybějící údaje v okně, ale stále ve studii	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG = dolutegravir * Výsledky ze souhrnné analýzy odpovídají výsledkům v jednotlivých studiích. † Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro následující výchozí stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm ³ vs. > 200 buněk/mm ³). Souhrnná analýza byla také stratifikována podle studie. Hodnoceno za použití non-inferiorního limitu 10 %. n = počet jedinců v každé léčebné skupině				

Průměrný nárůst počtu CD4+ T-buněk do 144. týdne byl 302 buněk/mm³ v rameni s dolutegravirem a lamivudinem a 300 buněk/mm³ v rameni s dolutegravirem a tenofoviem/emtricitabinem.

Rezistence vzniklá při léčbě u dříve neléčených pacientů, u nichž léčba selhala

Během 96 týdnů ve studiích SPRING-2 a FLAMINGO a během 144 týdnů ve studii SINGLE nebyly v rameni s dolutegravirem pozorovány žádné případy primární rezistence ke třídě integrázy nebo třídě NRTI vzniklé při léčbě. Ve srovnávacím rameni bylo totéž neobjevení se rezistencí vzniklých při léčbě pozorováno ve studii FLAMINGO u pacientů léčených darunavirem/r. Ve studii SPRING-2 selhala léčba v rameni s RAL u čtyř pacientů s významnými NRTI mutacemi a u jednoho pacienta s rezistencí k raltegraviru; ve studii SINGLE selhala léčba v rameni s EFV/TDF/FTC u šesti pacientů s mutacemi spojenými s NNRTI rezistencí a u jednoho pacienta se vyvinula velká NRTI mutace. Během 144 týdnů studií GEMINI-1 a GEMINI-2 nebyly pozorovány žádné případy vzniklé rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo NRTI ani v rameni dolutegravir+3TC, ani u komparátora dolutegravir+TDF/FTC.

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

V mezinárodní multicentrické dvojité zaslepené studii SAILING (ING111762) bylo randomizováno 719 již dříve antiretrovirotiky léčených dospělých infikovaných HIV-1. Ti dostávali buď dolutegravir ve formě 50mg potahovaných tablet jednou denně, nebo raltegravir 400 mg dvakrát denně spolu s investigátorem vybraným základním režimem sestávajícím až ze 2 látek (včetně alespoň jedné plně účinné látky). Na počátku byl medián věku pacientů 43 let, 32 % bylo žen, 50 % nebylo bělochů, 16 % mělo současně infekci

virem hepatitidy B a/nebo C a 46 % bylo CDC třídy C. Všichni pacienti byli rezistentní k alespoň dvěma třídám antiretrovirotik a 49 % pacientů bylo na počátku rezistentních alespoň ke třem třídám antiretrovirotik.

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

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

	Dolutegravir 50 mg jednou denně + BR n = 354§	RAL 400 mg dvakrát denně + BR n = 361§
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	71 %	64 %
Upravený rozdíl v léčbě†	7,4 % (95% CI: 0,7 %; 14,2 %)	
Bez virologické odpovědi	20 %	28 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích proměnných		
Výchozí virová nálož (kopie/ml)		
≤ 50 000	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50 000	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
Výchozí počet CD4+ (buňky/mm³)		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 až < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 až < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (72 %)
Základní režim		
Genotypové skóre citlivosti* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypové skóre citlivosti* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Užívání DRV v základním režimu		
Bez užití DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
DRV užit s primární PI mutací	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
DRV užit bez primárních PI mutací	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Pohlaví		
Muži	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Ženy	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Rasa		
Bílá	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Věk (v letech)		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
Subtyp HIV		
Subtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Jiné†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T buněk (buňky/mm ³)	162	153
‡ Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů. § 4 pacienti byli vyloučeni z analýzy účinnosti vzhledem k integritě údajů v jednom studijním místě. * Skóre genotypové citlivosti (GSS) bylo definováno jako celkový počet antiretrovirotik v základním režimu, k nimž virové izoláty pacientů vykázaly na základě testu genotypové rezistence na počátku citlivost. † Jiné subtypy zahrnovaly: komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), všechny ostatní < 10.		

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

K selhání léčby z důvodu rezistence na integrázu vzniklé při léčbě došlo u statisticky méně pacientů s přípravkem Tivicay (4/354, 1 %) než s raltegravirem (17/361, 5 %) ($p = 0,03$) (detaily viz „Rezistence *in vivo*“ výše).

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

V multicentrické otevřené jednoramenné studii VIKING-3 (ING112574) dostávali již dříve antiretrovirotiky léčení dospělí infikovaní HIV-1 s virologickým selháním a současnou nebo dříve prokázanou rezistencí k raltegraviru a/nebo elvitegraviru přípravek Tivicay 50 mg potahované tablety dvakrát denně spolu s dosavadním selhávajícím základním režimem po 7 dní, avšak s optimalizovaným základním antiretrovirovým režimem od 8. dne. Ve studii bylo zahrnuto 183 pacientů, 133 s INI rezistencí při screeningu a 50 s pouze dřívějším důkazem rezistence (nikoli při screeningu). Raltegravir/elvitegravir byly součástí dosavadního selhávajícího režimu u 98/183 pacientů (u ostatních byly součástí dříve selhavších léčeb). Na počátku byl medián věku pacientů 48 let, 23 % bylo žen, 29 % nebylo bělochů a 20 % bylo současně infikováno virem hepatitidy B a/nebo C. Medián výchozího počtu CD4+ byl 140 buněk/mm³, medián trvání předchozího podávání antiretrovirotik byl 14 let a 56 % bylo CDC třídy C. Pacienti na počátku vykazovali rezistenci k více třídám antiretrovirotik: 79 % mělo ≥ 2 NRTI, 75 % ≥ 1 NNRTI a 71 % ≥ 2 PI významné mutace; 62 % mělo virus non-R5.

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

Tabulka 9: Virologická odpověď (8. den) po 7 dnech funkční monoterapie, u pacientů s RAL/EVG jako součástí dosavadního selhávajícího režimu, VIKING-3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

Nejsou dostupné žádné údaje o používání dolutegraviru plus lamivudinu jako dvousložkového režimu pro pediatrické pacienty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Dispergovatelné a potahované tablety nemají stejnou biologickou dostupnost. Relativní biologická dostupnost dispergovatelných tablet je přibližně 1,6krát vyšší než u potahovaných tablet. Dávka 30 mg dolutegraviru podávaná jako šest 5mg dispergovatelných tablet vyvolá tudíž podobnou expozici jako 50mg dávka dolutegraviru podávaná v potahovaných tabletách. Obdobně 25mg dávka dolutegraviru podávaná jako pět 5mg dispergovatelných tablet vyvolá expozici srovnatelnou s 40mg dávkou dolutegraviru podávanou ve formě čtyř 10mg potahovaných tablet.

Absorpce

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

Potrava zvyšuje míru a zpomaluje rychlost absorpce dolutegraviru. Biologická dostupnost dolutegraviru závisí na složení potravy: u potahovaných tablet potrava s nízkým obsahem tuku zvyšuje AUC_(0-∞) dolutegraviru o 33 %, zvyšuje C_{max} o 46 % a prodlužuje T_{max} na 3 hodiny; potrava se středním obsahem tuku zvyšuje AUC_(0-∞) dolutegraviru o 41 %, zvyšuje C_{max} o 52 % a prodlužuje T_{max} na 4 hodiny a potrava s vysokým obsahem tuku zvyšuje AUC_(0-∞) dolutegraviru o 66 %, zvyšuje C_{max} o 67 % a prodlužuje T_{max} na

5 hodin oproti 2 hodinám nalačno. Tato zvýšení mohou být klinicky významná v přítomnosti určité rezistence ke třídě inhibitorů integrázy. Proto se u pacientů infikovaných HIV s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy doporučuje užívat Tivicay s jídlem (viz bod 4.2). Pro dispergovatelné tablety nebyly provedeny žádné formální studie o vlivu potravy. Na základě dostupných dat, není očekávaný zvýšený vliv potravy u dispergovatelných tablet v porovnání s potahovanými tabletami.

Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena.

Distribuce

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

Dolutegravir je přítomen v mozkomíšním moku (CSF). U 13 dosud neléčených jedinců na stabilním režimu dolutegravir a abakavir/lamivudin byly koncentrace dolutegraviru v CSF průměrně 18 ng/ml (srovnatelné s koncentrací volné složky v plazmě a nad IC_{50}).

Dolutegravir je přítomen v mužském i ženském genitálním traktu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni představovaly 6–10 % příslušných AUC v plazmě v rovnovážném stavu. AUC v semeni představovala 7 % a v rektální tkáni 17 % příslušných AUC v plazmě v rovnovážném stavu.

Biotransformace

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

Lékové interakce

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

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

Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Podle populační farmakokinetické analýzy je u pacientů infikovaných HIV zdánlivá clearance po perorálním podání (CL/F) 1 l/hod.

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V randomizované studii s různými dávkami se u pacientů infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) dávkou 50 mg v potahovaných tabletách prokázala rychlá na dávce závislá antivirová účinnost s průměrným poklesem HIV-1 RNA o 2,5 log₁₀ k 11. dni. Tato antivirová odpověď se ve skupině užívající 50mg potahovanou tabletu udržela po 3 až 4 dny po podání poslední dávky.

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika dolutegraviru ve formě dispergovatelných a potahovaných tablet podávaných jednou denně u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let byla hodnocena ve dvou probíhajících studiích (P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Simulované plazmatické expozice v rovnovážném stavu při dávkách podávaných jednou denně podle hmotnostního rozmezí jsou shrnuty v tabulce 12.

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

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

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

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

Hmotnostní rozmezí (kg)	Forma dávkování dolutegraviru ^a	Dávkování dvakrát denně (mg)	Farmakokinetický parametr Geometrický průměr (90% CI)		
			C _{max} (μg/ml)	AUC _{0-12h} (μg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 až <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1 760 (509; 5 330)
6 až <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2 190 (565; 6 960)
10 až < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1 400 (351; 4 480)
14 až < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1 890 (482; 6 070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1 840 (496; 5 650)
20 až < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1 690 (455; 5 360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2 040 (567; 6 250)
25 až < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1 580 (414; 4 930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1 910 (530; 5 760)
30 až < 35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1 770 (494; 5 400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1 470 (425; 4 400)
DT = dispergovatelná tableta FCT = potahovaná tableta a. Biologická dostupnost dolutegraviru ve formě dispergovatelných tablet činí ~1,6násobek dolutegraviru ve formě potahovaných tablet. b. věk < 6 měsíců c. věk ≥ 6 měsíců					

Starší pacienti

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

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

Porucha funkce ledvin

Renální clearance nezměněné léčivé látky je minoritní cestou vylučování dolutegraviru. Studie farmakokinetiky jedné 50mg dávky dolutegraviru v potahovaných tabletách byla provedena u osob s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min) a odpovídala kontrolní skupině zdravých jedinců. U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice dolutegraviru nižší o přibližně 40 %. Mechanismus tohoto snížení není znám. U pacientů s poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nepovažuje za nutnou. Tivicay nebyl hodnocen u pacientů na dialýze.

Porucha funkce jater

Dolutegravir je primárně metabolizován a vylučován játry. Osmi pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednotlivá dávka dolutegraviru 50 mg potahované tablety. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nepovažuje za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku Tivicay nebyl hodnocen.

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivo

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

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza s použitím sdružených farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázala žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici dolutegraviru.

Rasa

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že současná infekce virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru. Propacienty se současnou infekcí virem hepatitidy B jsou omezené údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Perorální podávání dolutegraviru březím potkanům v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 17. dne gestace nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu ani teratogenitu (27násobek klinické expozice u člověka podle AUC při dávkování dvakrát denně). V pre/postnatální vývojové studii u potkanů bylo během kojení pozorováno snížení tělesné hmotnosti potomků při toxické dávce pro matku (přibližně 27násobek expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce).

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

V juvenilní studii toxicity u potkanů vedlo podání dolutegraviru v dávce 75 mg/kg/den ke dvěma úmrtím před odstavením. Během léčby v období před odstavením byly v této skupině snížené průměrné přírůstky tělesné hmotnosti a snížení u samic přetrvávalo během celé studie i po odstavení. Systémová expozice při této dávce dolutegraviru (na základě AUC) byla při doporučené pediatrické expozici ~ 17–20krát vyšší než u člověka. U mláďat nebyly ve srovnání s dospělými jedinci identifikovány žádné nové cílové orgány. Při dávkách 2 mg/kg/den, při kterých nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, byly hodnoty AUC u mladých potkanů 13. den po porodu ~3–6krát vyšší než u pediatrických pacientů s hmotností 3 až < 10 kg (ve věku 4 týdny až > 6 měsíců).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)
Mikrokrytalická celulóza
Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý a mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Natrium-stearyl-fumarát
Dihydrát síranu vápenatého
Sukralosa
Krémové jahodové aroma

Potahová vrstva tablety

Oxid titaničitý (E171)
Hypromelosa
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahvičku udržujte pevně uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Nepolykejte vysoušedlo. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou fólií. Lahvičky obsahují 60 dispergovatelných tablet a vysoušedlo.

Součástí balení je dávkovací odměrka a stříkačka pro perorální podání se značkami stupnice, obojí vyrobeno z polypropylenu. Píst stříkačky je vyroben z HDPE.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné informace o rozpouštění tablet jsou uvedeny v příbalové informaci (viz Podrobný návod k použití).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Potahované tablety:

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

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

5mg dispergovatelné tablety:

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 10mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tivicay 10 mg potahované tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

1. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

2. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

4. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

5. NÁVOD K POUŽITÍ

6. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tivicay 10 mg

7. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

8. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČKU 10mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tivicay 10 mg tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 25mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tivicay 25 mg potahované tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tivicay 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČKU 25mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tivicay 25 mg tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 50mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tivicay 50 mg potahované tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tivicay 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČKU 50mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tivicay 50 mg tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 5mg dispergovatelné tablety****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tivicay 5 mg dispergovatelné tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 dispergovatelných tablet

Toto balení obsahuje dávkovací odměrku a stříkačku pro perorální podání.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou.

Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tivicay 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČKU 5mg dispergovatelné tablety****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tivicay 5 mg dispergovatelné tablety
dolutegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Udržujte lahvičku dobře uzavřenou.
Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/892/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tivicay 10 mg potahované tablety
Tivicay 25 mg potahované tablety
Tivicay 50 mg potahované tablety
dolutegravir

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než (Vy nebo Vaše dítě, je-li pacientem) začnete (začne) tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám (nebo Vašemu dítěti, je-li pacientem). Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tivicay a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tivicay užívat
3. Jak se přípravek Tivicay užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tivicay uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tivicay a k čemu se používá

Tivicay obsahuje léčivou látku dolutegravir. Dolutegravir patří do skupiny antiretrovirových léčivých přípravků nazývaných *inhibitory integrázy (INI)*.

Tivicay se užívá k léčbě **infekce HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti)** u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 14 kg.

Tivicay neléčí infekci HIV; snižuje množství viru ve Vašem těle a udržuje jeho hladinu na nízké úrovni. Tím také zvyšuje počet CD4 buněk v krvi. CD4 buňky jsou typem bílých krvinek, který významně pomáhá Vašemu tělu bojovat s infekcí.

Ne každý reaguje na léčbu přípravkem Tivicay stejným způsobem. Váš lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby.

Tivicay se vždy užívá v kombinaci s jinými antiretrovirovými (kombinovaná léčba). Aby byla infekce HIV pod kontrolou a aby se zabránilo zhoršování Vašeho onemocnění, musíte pokračovat v užívání všech předepsaných léčivých přípravků, pokud Vám lékař neřekne, že máte některý z nich vynechat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tivicay užívat

Neužívejte Tivicay:

- jestliže jste (Vy, nebo Vaše dítě, je-li pacientem) alergický(á) na dolutegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže užívá(te) (Vy, nebo Vaše dítě) léčivý přípravek obsahující fampridin (také známý jako dalfampridin; používá se k léčbě roztroušené sklerózy).

→ Domníváte-li se, že se Vás (nebo Vašeho dítěte) cokoliv z tohoto týká, oznamte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Sledujte důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky k léčbě infekce HIV se vyvinou stavy, které mohou být závažné. Jde o:

- příznaky infekce a zánětu;
- bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi.

Musíte si být vědom(a) důležitých známek a příznaků, které musíte během užívání (Vy, nebo Vaše dítě, je-li pacientem) přípravku Tivicay sledovat.

→ **Přečtěte si informaci v bodě 4 této příbalové informace.**

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším než 6 let s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebo s infekcí HIV, která je rezistentní (odolná) k léčivým přípravkům podobným přípravku Tivicay. Užívání potahovaných tablet přípravku Tivicay u dětí mladších než 6 let a s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebylo dosud studováno.

Děti musí **dodržovat plánované návštěvy lékaře** (více informací viz „Užívání u dětí a dospívajících“ v bodě 3).

Další léčivé přípravky a Tivicay

Informujte svého lékaře o všech lécích, které (Vy, nebo Vaše dítě) užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte Tivicay s následujícími léčivými přípravky:

- fampridin (také známý jako dalfampridin), používaný k léčbě **roztroušené sklerózy**.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit účinnost přípravku Tivicay nebo přispět k výskytu nežádoucích účinků. Také Tivicay může ovlivnit účinnost jiných léčivých přípravků.

Oznamte svému lékaři, užíváte-li (Vy, nebo Vaše dítě) jakýkoli léčivý přípravek z následujícího seznamu:

- metformin, k léčbě **diabetu (cukrovky)**;
- léčivé přípravky nazývané **antacida** k léčbě **zažívacích problémů** a **pálení žáhy**. **Neužívejte antacidum** během 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz také bod 3).
- doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík **Jestliže užíváte přípravek Tivicay s jídlem**, můžete doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat současně s přípravkem Tivicay. **Pokud užíváte přípravek Tivicay nalačno, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz také bod 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin nebo tipranavir/ritonavir **k léčbě infekce HIV**;
- rifampicin k léčbě tuberkulózy (TBC) a jiných **bakteriálních infekcí**;
- fenytoin a fenobarbital k léčbě **epilepsie**;
- oxkarbazepin a karbamazepin k léčbě **epilepsie** nebo **bipolární poruchy**;
- **třezalka tečkovaná**, rostlinný přípravek k léčbě **deprese**.

→ **Oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud (Vy, nebo Vaše dítě) cokoli z výše uvedeného užívá(te). Váš lékař může rozhodnout o úpravě dávky nebo o potřebě mimořádných kontrol.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

→ **Poraďte se s lékařem** o rizicích a prospěchu užívání přípravku Tivicay.

Pokud otěhotníte nebo plánujete otěhotnět, informujte okamžitě svého lékaře. Lékař zkontroluje Vaši léčbu. Tivicay nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem, protože by to mohlo poškodit Vás i Vaše nenarozené dítě.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Malé množství složek přípravku Tivicay může přecházet do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tivicay může způsobit závratě a další nežádoucí účinky, které sníží Vaši pozornost.

→ **Neříďte dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že se tyto účinky u Vás nevyskytly.

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

3. Jak se přípravek Tivicay užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- **Obvyklá dávka** je 50 mg **jednou denně**.
- Pokud užíváte **některé jiné léčivé přípravky**, je dávka 50 mg **dvakrát denně**.
- **U infekce HIV rezistentní** k jiným léčivým přípravkům podobným přípravku Tivicay je obvyklá dávka 50 mg **dvakrát denně**.

Váš lékař rozhodne, jaká dávka přípravku Tivicay je pro Vás správná.

Spolkněte tabletu(y) s malým množstvím tekutiny.

Tivicay lze užívat **s jídlem nebo nalačno**. Užívá-li se Tivicay dvakrát denně, může Vám lékař doporučit užívat ho s jídlem.

Tivicay je k dispozici také ve formě **dispergovatelných tablet**. Potahované a dispergovatelné tablety nejsou totožné, proto potahované a dispergovatelné tablety **nezaměňujte** bez předchozí konzultace s Vaším lékařem.

Užívání u dětí a dospívajících

- **Dávka** přípravku Tivicay **u dětí** musí být upravována s přibývajícím věkem a rostoucí hmotností.
→ Proto je důležité, aby děti **dodržovaly plánované návštěvy lékaře**.
- Děti a dospívající s tělesnou hmotností alespoň 20 kg mohou užívat dávku pro dospělé 50 mg jednou denně nebo 25 mg dvakrát denně. Váš lékař rozhodne, jak budete přípravek Tivicay užívat.
- U dětí ve věku mezi 6 a 12 lety rozhodne o správné dávce přípravku Tivicay pro Vaše dítě lékař v závislosti na tělesné hmotnosti dítěte.
- Děti **nesmí zároveň polykat více než jednu tabletu**, aby se předešlo riziku dávení.
- Tivicay **nemají** užívat děti a dospívající **s infekcí HIV rezistentní** k jiným léčivým přípravkům podobným přípravku Tivicay.

Antacida

Antacida užívaná k léčbě **zažívacích problémů** nebo **pálení žáhy** mohou zabránit vstřebávání přípravku Tivicay a učinit ho méně účinným.

Neužívejte antacidum 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití. Jiné kyselost žaludečního obsahu snižující léčivé látky, jako ranitidin a omeprazol, lze užít ve stejnou dobu jako Tivicay.

Doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík

Doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík mohou zabránit přípravku Tivicay ve vstřebávání a učinit ho méně účinným.

Jestliže užíváte přípravek Tivicay s jídlem, můžete doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užít současně s přípravkem Tivicay. **Pokud užíváte přípravek Tivicay nalačno, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití.

→ O užívání doplňků stravy nebo multivitaminů obsahujících vápník, železo nebo hořčík spolu s přípravkem Tivicay se poraďte s lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tivicay, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) (Vy, nebo Vaše dítě) příliš mnoho tablet přípravku Tivicay, **požádejte o radu lékaře nebo lékárníka**. Je-li to možné, ukažte mu balení přípravku Tivicay.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tivicay

Zapomenete-li (Vy, nebo Vaše dítě) užít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však další dávka plánována během 4 hodin, vynechejte zmeškanou dávku a užíjte následující dávku v obvyklé době. Poté pokračujte v léčbě jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Nepřestávejte užívat Tivicay bez porady s lékařem

Užívejte Tivicay, dokud Vám to lékař doporučuje. Nepřestávejte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Ty jsou u osob užívajících Tivicay méně časté. Příznaky zahrnují:

- kožní vyrážku;
- vysokou teplotu (*horečku*);
- ztrátu energie (*únavu*);
- otok, někdy obličeje nebo úst, způsobující obtíže s dýcháním;
- bolest svalů nebo kloubů.

→ **Okamžitě vyhledejte lékaře**. Lékař může rozhodnout o provedení vyšetření jater, ledvin nebo krve a může Vám říci, abyste přestal(a) Tivicay užívat.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 z 10 osob**:

- bolest hlavy;
- průjem;
- pocit na zvracení.

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10 osob**:

- vyrážka;
- svědění;
- zvracení;
- bolest břicha;
- nepříjemné pocity v oblasti břicha;
- zvýšení tělesné hmotnosti;
- nespavost;

- závrať;
- abnormální sny;
- deprese (pocit hlubokého smutku a neschopnosti);
- úzkost;
- ztráta energie (*únava*);
- nadýmání;
- zvýšení hladin jaterních enzymů;
- zvýšení hladin enzymů tvořených ve svalech.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 ze 100 osob**:

- zánět jater (*hepatitida*);
- sebevražedné pokusy*;
- sebevražedné myšlenky*;
- záchvat paniky;
- bolest kloubů;
- bolest svalů.

* zejména u pacientů, kteří měli dříve deprese nebo psychické problémy

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 1 000 osob**:

- selhání jater (příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma nebo neobvykle tmavou moč);
- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (test jaterních funkcí);
- sebevražda (zejména u pacientů, kteří měli již dříve deprese nebo psychické problémy).

→ **Porad'te se okamžitě s lékařem**, pokud se u Vás objeví jakékoli psychické problémy (viz také další psychické problémy uvedené výše).

Četnost není známa

Na základě dostupných údajů nelze určit:

– stav, při kterém se červené krvinky netvoří správně (*sideroblastická anémie*).

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a jsou náchylnější k rozvoji závažných infekcí (*oportunní infekce*). Tyto infekce mohou být před zahájením léčby skryté a nerozpoznané slabým imunitním systémem. Po zahájení léčby imunitní systém posílí a může s infekcemi bojovat, což může vyvolat příznaky infekce nebo zánětu. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z dále uvedeného:

- bolest hlavy;
- bolest žaludku;
- obtíže s dýcháním.

Ve vzácných případech, protože imunitní systém posílí, může také dojít k napadení zdravé tělesné tkáně (*autoimunitní onemocnění*). Příznaky autoimunitních onemocnění se mohou vyvíjet mnoho měsíců poté, co jste začal(a) užívat léčivý přípravek k léčbě infekce HIV. Příznaky mohou zahrnovat:

- bušení srdce (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyb);
- slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k trupu.

Objeví-li se u Vás (nebo Vašeho dítěte) jakýkoli příznak infekce a zánětu nebo zaznamenáte-li jakýkoli z výše uvedených příznaků:

→ **Porad'te se okamžitě s lékařem**. Bez rady s lékařem neužívejte žádné další léčivé přípravky k léčbě infekce.

Bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

U některých osob užívajících kombinovanou léčbu HIV se vyvine stav zvaný *osteonekróza*. Při tomto stavu odumírají části kostní tkáň kvůli sníženému zásobení kosti krví. Větší pravděpodobnost objevení se tohoto stavu u pacientů je:

- pokud užívají kombinovanou léčbu delší dobu;
- užívají-li zároveň protizánětlivé léčivé přípravky zvané kortikosteroidy;
- pijí-li alkohol;
- je-li jejich imunitní systém velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

Příznaky osteonekrózy zahrnují:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti kloubů (zejména kyčelního, kolenního nebo ramenního);
- obtíže při pohybu.

Objeví-li se u Vás kterýkoli z těchto příznaků:

→ **Oznamte to svému lékaři.**

Tělesná hmotnost, hladina lipidů a glukózy v krvi

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu, životního stylu a někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tivicay uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“.

Tivicay 10 mg potahované tablety

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Tivicay 25 mg a 50 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Tivicay obsahuje

- Léčivou látkou je dolutegravir. Jedna tableta obsahuje 10 mg, 25 mg nebo 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza, povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, natrium-stearyl-fumarát, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek, a u 25mg a 50mg tablet žlutý oxid železitý (E 172).

Jak Tivicay vypadá a co obsahuje toto balení

Tivicay 10 mg potahované tablety jsou bílé kulaté bikonvexní tablety s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „10“ na druhé straně. Lahvička obsahuje vysoušedlo pro snížení vlhkosti. Po otevření lahvičky ponechejte vysoušedlo v lahvičce, neodstraňujte ho.

Tivicay 25 mg potahované tablety jsou světle žluté kulaté bikonvexní tablety s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

Tivicay 50 mg potahované tablety jsou žluté kulaté bikonvexní tablety s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Potahované tablety jsou dostupné v lahvičkách obsahujících 30 nebo 90 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

NEBO

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
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 ehf.
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

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tivicay 5 mg dispergovatelné tablety dolutegravir

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než (Vy nebo Vaše dítě, je-li pacientem) začnete (začne) tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám (nebo Vašemu dítěti, je-li pacientem). Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tivicay a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tivicay užívat
3. Jak se přípravek Tivicay užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tivicay uchovávat
6. Obsah balení a další informace

K dispozici je také podrobný návod k použití.

1. Co je přípravek Tivicay a k čemu se používá

Tivicay obsahuje léčivou látku dolutegravir. Dolutegravir patří do skupiny antiretrovirových léčivých přípravků nazývaných *inhibitory integrázy (INI)*.

Tivicay se užívá k léčbě **infekce HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti)** u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 4 týdnů a starších s tělesnou hmotností alespoň 3 kg.

Tivicay neléčí infekci HIV; snižuje množství viru ve Vašem těle a udržuje jeho hladinu na nízké úrovni. Tím také zvyšuje počet CD4 buněk v krvi. CD4 buňky jsou typem bílých krvinek, který významně pomáhá Vašemu tělu bojovat s infekcí.

Ne každý reaguje na léčbu přípravkem Tivicay stejným způsobem. Váš lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby.

Tivicay se vždy užívá v kombinaci s jinými antiretrovirovými (kombinovaná léčba). Aby byla infekce HIV pod kontrolou a aby se zabránilo zhoršování Vašeho onemocnění, musíte pokračovat v užívání všech předepsaných léčivých přípravků, pokud Vám lékař neřekne, že máte některý z nich vynechat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tivicay užívat

Neužívejte Tivicay:

- jestliže jste (Vy, nebo Vaše dítě, je-li pacientem) alergický(á) na dolutegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže užívá(te) (Vy, nebo Vaše dítě) léčivý přípravek obsahující fampridin (také známý jako dalfampridin; používá se k léčbě roztroušené sklerózy).

→ Domníváte-li se, že se Vás (nebo Vašeho dítěte) cokoliv z tohoto týká, oznamte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Sledujte důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky k léčbě infekce HIV se vyvinou stavy, které mohou být závažné. Jde o:

- příznaky infekce a zánětu;
- bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi.

Musíte si být vědom(a) důležitých známek a příznaků, které musíte během užívání (Vy, nebo Vaše dítě, je-li pacientem) při užívání přípravku Tivicay sledovat.

→ **Přečtěte si informaci v bodě 4 této příbalové informace.**

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším než 4 týdny s tělesnou hmotností nižší než 3 kg nebo s infekcí HIV, která je rezistentní (odolná) k léčivým přípravkům podobným přípravku Tivicay. Užívání dispergovatelných tablet přípravku Tivicay u dětí mladších než 4 týdny a s tělesnou hmotností nižší než 3 kg nebylo dosud studováno.

Děti musí **dodržovat plánované návštěvy lékaře** (více informací viz „Děti a dospívající“ v bodě 3).

Další léčivé přípravky a Tivicay

Informujte svého lékaře o všech lécích, které (Vy, nebo Vaše dítě) užíváte, které (jste) v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte Tivicay s následujícími léčivými přípravky:

- fampridin (také známý jako dalfampridin), používaný k léčbě **roztroušené sklerózy**.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit účinnost přípravku Tivicay nebo přispět k výskytu nežádoucích účinků. Také Tivicay může ovlivnit účinnost jiných léčivých přípravků.

Oznamte svému lékaři, užíváte-li (Vy, nebo Vaše dítě) jakýkoli léčivý přípravek z následujícího seznamu:

- metformin, k léčbě **diabetu (cukrovky)**;
- léčivé přípravky nazývané **antacida** k léčbě **zažívacích problémů a pálení žáhy**. **Neužívejte antacida** 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz také bod 3.);
- doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo a hořčík. **Jestliže užíváte přípravek Tivicay s jídlem**, můžete doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užít současně s přípravkem Tivicay. **Pokud užíváte přípravek Tivicay nalačno, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz také bod 3);
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin nebo tipranavir/ritonavir **k léčbě infekce HIV**;
- rifampicin k léčbě tuberkulózy (TBC) a jiných **bakteriálních infekcí**;
- fenytoin a fenobarbital k léčbě **epilepsie**;
- oxkarbazepin a karbamazepin k léčbě **epilepsie** nebo **bipolární poruchy**;
- **třezalka tečkovaná**, rostlinný přípravek k léčbě **deprese**.

→ **Oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud (Vy, nebo Vaše dítě) cokoli z výše uvedeného užívá(te). Váš lékař může rozhodnout o úpravě dávky nebo o potřebě mimořádných kontrol.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

→ **Poradte se s lékařem** o rizicích a prospěchu užívání přípravku Tivicay.

Pokud otěhotníte nebo plánujete otěhotnět, informujte okamžitě svého lékaře. Lékař zkontroluje Vaši léčbu. Tivicay nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem, protože by to mohlo poškodit Vás i Vaše nenarozené dítě.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Malé množství složek přípravku Tivicay může přecházet do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tivicay může způsobit závratě a další nežádoucí účinky, které sníží Vaši pozornost.

→ **Neřid'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že se tyto účinky u Vás nevyskytly.

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

3. Jak se přípravek Tivicay užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

- **Obvyklá dávka pro dospělé** je 30 mg (užívá se jako šest 5mg dispergovatelných tablet) **jednou denně**.
- Pokud užíváte **některé jiné léčivé přípravky**, je dávka 30 mg (užívá se jako šest 5mg dispergovatelných tablet) **dvakrát denně**.
- **U infekce HIV rezistentní** k jiným léčivým přípravkům podobným přípravku Tivicay je obvyklá dávka 30 mg (užívá se jako šest 5mg dispergovatelných tablet) **dvakrát denně**.

Váš lékař rozhodne, jaká dávka přípravku Tivicay je pro Vás správná.

Děti a dospívající

- **Dávka přípravku Tivicay u dětí** musí být upravována s přibývajícím věkem a rostoucí hmotností.
→ Proto je důležité, aby děti **dodržovaly plánované návštěvy lékaře**.
- Děti a dospívající s tělesnou hmotností alespoň 20 kg mohou užívat dávku pro dospělé 30 mg jednou denně nebo 15 mg dvakrát denně. Váš lékař rozhodne, jak budete přípravek Tivicay užívat.
- U dětí ve věku alespoň 4 týdny a s tělesnou hmotností 3 až 20 kg rozhodne o správné dávce přípravku Tivicay pro Vaše dítě lékař v závislosti na tělesné hmotnosti a věku dítěte.
- Při polykání tablet vcelku a zapíjení vodou **nesmí děti zároveň polykat více než jednu tabletu**, aby se předešlo riziku dávení.
- Tivicay **nemají** užívat děti a dospívající **s infekcí HIV rezistentní** k jiným léčivým přípravkům podobným přípravku Tivicay.

Jak se dispergovatelné tablety užívají

- Dispergovatelné tablety lze rozpustit v pitné vodě nebo polykat celé a zapíjet pitnou vodou. Při rozpouštění závisí množství vody na počtu předepsaných tablet. Tabletů/tablet je před spolknutím třeba nechat zcela rozpustit.
Viz podrobný návod k použití ohledně rozpouštění a podávání tablet pomocí dávkovací odměrky a stříkačky pro perorální podání, které jsou součástí tohoto balení.
- Tablety **nežvýkejte, nedělte ani nedrt'te**.
- Tivicay lze užívat **s jídlem nebo nalačno**. Při užívání přípravku Tivicay dvakrát denně Vám může lékař doporučit užívat ho s jídlem.

Tivicay je také k dispozici ve formě **potahovaných tablet**. Potahované a dispergovatelné tablety nejsou totožné, proto potahované a dispergovatelné tablety **nezaměňujte** bez předchozí konzultace s Vaším lékařem.

Antacida

Antacida užívaná k léčbě **zažívacích problémů** nebo **pálení žáhy** mohou zabránit vstřebávání přípravku Tivicay a učinit ho méně účinným.

Neužívejte antacida 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití. Jiné léčivé přípravky snižující kyselost žaludečního obsahu, jako ranitidin a omeprazol, lze užít ve stejnou dobu jako Tivicay.

→ O užívání léčivých přípravků snižujících kyselost žaludečního obsahu spolu s přípravkem Tivicay se poraďte s lékařem.

Doplňky stravy obsahující vápník, železo nebo hořčík

Doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík mohou zabránit přípravku Tivicay ve vstřebávání a učinit ho méně účinným.

Jestliže užíváte přípravek Tivicay s jídlem, můžete doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užít současně s přípravkem Tivicay. **Pokud užíváte přípravek Tivicay nalačno, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Tivicay a alespoň 2 hodiny po jeho užití.

→ O užívání doplňků stravy nebo multivitaminů obsahujících vápník, železo nebo hořčík spolu s přípravkem Tivicay se poraďte s lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tivicay, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) (Vy, nebo Vaše dítě) příliš mnoho tablet přípravku Tivicay, **požádejte o radu lékaře nebo lékárníka**. Je-li to možné, ukažte mu balení přípravku Tivicay.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tivicay

Zapomenete-li (Vy, nebo Vaše dítě) užít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však další dávka plánována během 4 hodin, vynechejte zmeškanou dávku a užíjte následující dávku v obvyklé době. Poté pokračujte v léčbě jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Nepřestávejte užívat Tivicay bez rady s lékařem

Užívejte Tivicay, dokud Vám to lékař doporučuje. Nepřestávejte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Ty jsou u osob užívajících Tivicay méně časté. Příznaky zahrnují:

- kožní vyrážku;
- vysokou teplotu (*horečku*);
- ztrátu energie (*únavu*);
- otok, někdy obličeje nebo úst, způsobující obtíže s dýcháním;
- bolest svalů nebo kloubů.

→ **Okamžitě vyhledejte lékaře**. Lékař může rozhodnout o provedení vyšetření jater, ledvin nebo krve a může Vám říci, abyste přestal(a) Tivicay užívat.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 z 10 osob**:

- bolest hlavy;
- průjem;
- pocit na zvracení.

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout až **1 z 10 osob**:

- vyrážka;
- svědění;
- zvracení;
- bolest břicha;
- nepříjemné pocity v oblasti břicha;
- zvýšení tělesné hmotnosti;
- nespavost;
- závratě;
- abnormální sny;
- deprese (pocit hlubokého smutku a neschopnosti);
- úzkost;
- ztráta energie (*únava*);
- nadýmání;
- zvýšení hladin jaterních enzymů;
- zvýšení hladiny enzymů tvořených ve svalech.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout až **1 ze 100 osob**:

- zánět jater (*hepatitida*);
- sebevražedné pokusy*;
- sebevražedné myšlenky*;
- záchvat paniky;
- bolest kloubů;
- bolest svalů.

** zejména u pacientů, kteří měli dříve deprese nebo psychické problémy*

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout až **1 z 1 000 osob**:

- selhání jater (příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma nebo neobvykle tmavou moč);
- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (test jaterních funkcí);
- sebevražda (zejména u pacientů, kteří měli již dříve deprese nebo psychické problémy).

→ **Porad'te se okamžitě s lékařem**, pokud se u Vás objeví jakékoli psychické problémy (viz také další psychické problémy uvedené výše).

Četnost není známa

Na základě dostupných údajů nelze určit:

- stav, při kterém se červené krvinky netvoří správně (*sideroblastická anémie*).

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a jsou náchylnější k rozvoji závažných infekcí (*oportunní infekce*). Tyto infekce mohou být před zahájením léčby skryté a nerozpoznané slabým

imunitním systémem. Po zahájení léčby imunitní systém posílí a může s infekcemi bojovat, což může vyvolat příznaky infekce nebo zánětu. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z dále uvedeného:

- bolest hlavy;
- bolest žaludku;
- obtíže s dýcháním.

Ve vzácných případech, protože imunitní systém posílí, může také dojít k napadení zdravé tělesné tkáně (*autoimunitní onemocnění*). Příznaky autoimunitních onemocnění se mohou vyvíjet mnoho měsíců poté, co jste začal(a) užívat léčivý přípravek k léčbě infekce HIV. Příznaky mohou zahrnovat:

- bušení srdce (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyb);
- slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k trupu.

Objeví-li se u Vás (nebo Vašeho dítěte) jakýkoli příznak infekce a zánětu nebo zaznamenáte-li jakýkoli z výše uvedených příznaků:

→ **Poradte se okamžitě s lékařem.** Bez porady s lékařem neužívejte žádné další léčivé přípravky k léčbě infekce.

Bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

U některých osob užívajících kombinovanou léčbu HIV se vyvine stav zvaný *osteonekróza*. Při tomto stavu odumírají části kostní tkáně kvůli sníženému zásobení kosti krví. Větší pravděpodobnost objevení se tohoto stavu u pacientů je:

- pokud užívají kombinovanou léčbu delší dobu;
- užívají-li zároveň protizánětlivé léčivé přípravky zvané kortikosteroidy;
- pijí-li alkohol;
- je-li jejich imunitní systém velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

Příznaky osteonekrózy zahrnují:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti kloubů (zejména kyčelního, kolenního nebo ramenního);
- obtíže při pohybu.

Objeví-li se u Vás kterýkoli z těchto příznaků:

→ **Oznamte to svému lékaři.**

Tělesná hmotnost, hladina lipidů a glukózy v krvi

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu, životního stylu a někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tivicay uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Tivicay obsahuje

Léčivou látkou je dolutegravir. Jedna tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza, povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý a mikrokrytalická celulóza, krospovidon, natrium-stearyl-fumarát, dihydrát síranu vápenatého, sukralosa, krémové jahodové aroma, oxid titaničitý (E 171), hypromelosa a makrogol.

Jak Tivicay vypadá a co obsahuje toto balení

Tivicay 5 mg dispergovatelné tablety jsou bílé kulaté bikonvexní tablety s vyraženým „SV H7S“ na jedné straně a „5“ na druhé straně. Lahvička obsahuje vysoušedlo pro snížení vlhkosti. Po otevření lahvičky ponechejte vysoušedlo v lahvičce, neodstraňujte ho.

Dispergovatelné tablety jsou dostupné v lahvičkách obsahujících 60 tablet.

Součástí balení je dávkovací odměrka a stříkačka pro perorální podání.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

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 1 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

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

VIIVHIV 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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Podrobný návod k použití

Dříve než užijete dávku přípravku, přečtěte si tento návod k použití.

Postupujte podle pokynů, na přípravu použijte čistou pitnou vodu a podejte dávku kojenci nebo dítěti, kteří nezvládnou spolknout tablety.

Důležité informace

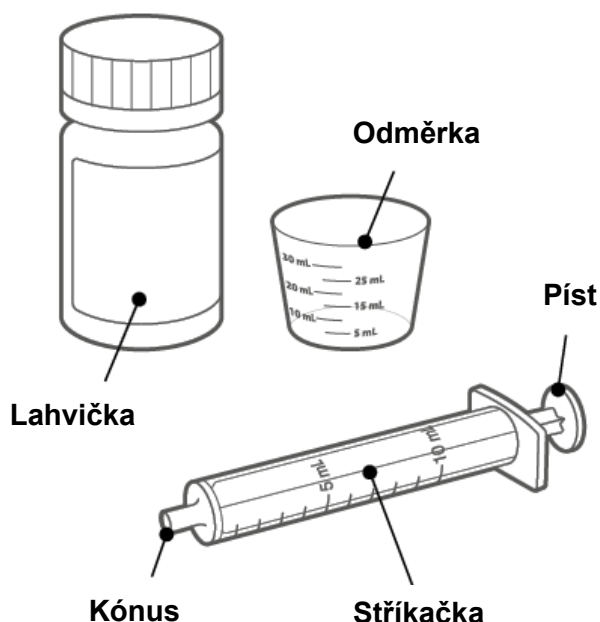
Vždy podávejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Tablety **nežvýkejte, nedělte ani nedrtíte**.

Zapomenete-li (Vy, nebo Vaše dítě) užít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však další dávka plánována během 4 hodin, vynechejte zmeškanou dávku a užijte následující dávku v obvyklé době. Poté pokračujte v léčbě jako obvykle. Nepodávejte dvě dávky současně ani jich nepodávejte více, než předepsal Váš lékař.

Pokud podáte příliš velkou dávku léku, okamžitě vyhledejte urgentní lékařskou pomoc.

Pokud je Vaše dítě schopné tablety polykat a dává tomu přednost, následující kroky můžete vynechat.



Balení obsahuje:

- Lahvičku obsahující 60 tablet.
- Dávkovací soupravu:
 - **Odměrku:** používejte ji k přípravě a podávání léku **dětem**.
 - **Stříkačku pro perorální podání:** používejte ji k podávání léku **malým dětem**.

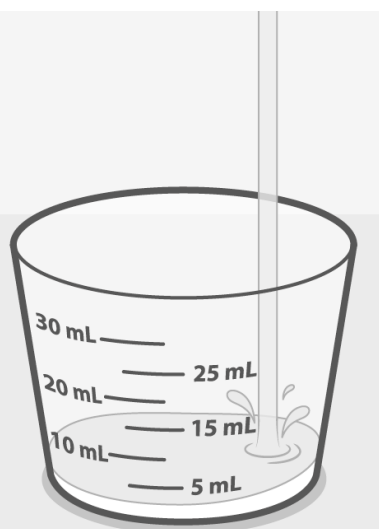
Dále budete potřebovat:

- Čistou pitnou vodu.

Příprava

1. Nalítí vody

Návod pro objem vody						
Počet tablet	1	2	3	4	5	6
Objem vody	5 ml			10 ml		

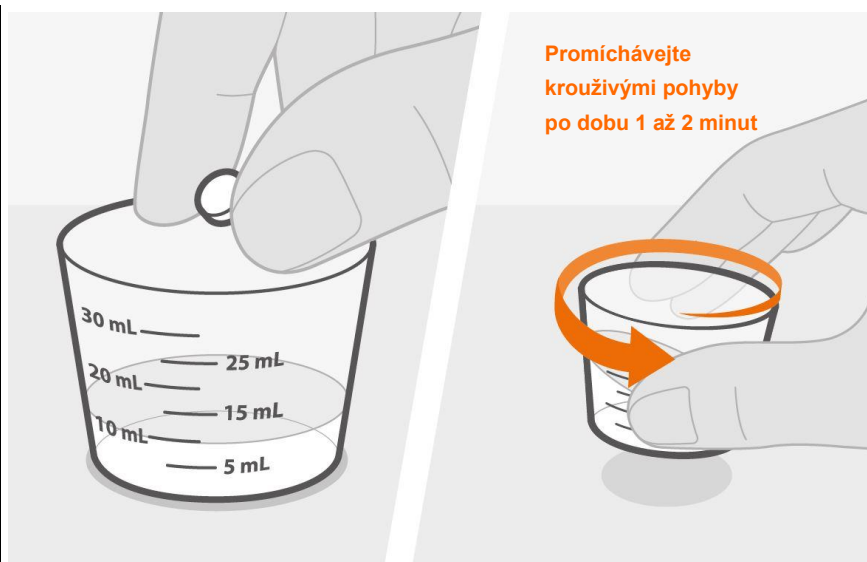


- Čistou pitnou vodu nalijte do odměrky.
Výše uvedený návod pro objem vody uvádí množství vody potřebné pro předepsanou dávku.

Používejte pouze pitnou vodu.

K přípravě dávky **nepoužívejte** žádný jiný nápoj ani

2. Příprava léku



- Do vody přidejte předepsaný počet tablet.
- Vodu v odměrce promíchávejte jemnými krouživými pohyby po dobu jedné až dvou minut, dokud se tableta/tablety nerozpustí. Roztok se zakalí. Postupujte opatrně, abyste lék nevyhlili.
- Zkontrolujte, zda je lék připraven. Jestliže v odměrce stále ještě zbývají hrušky tablet, míchejte odměrkou do té doby, dokud se zcela nerozpustí.

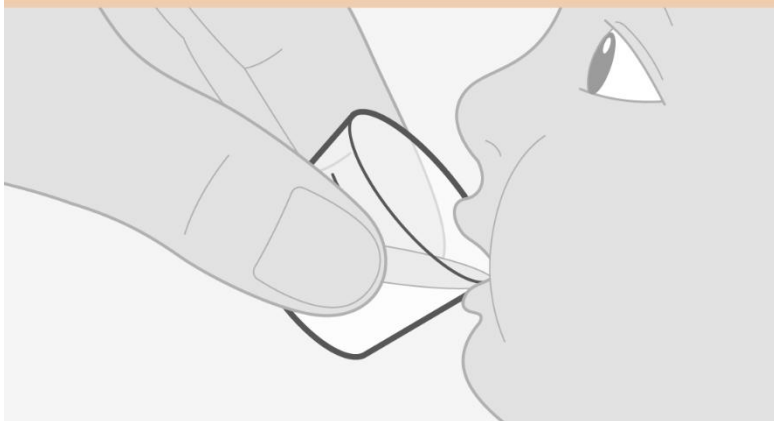
Pokud část léku rozlijete, rozlitou tekutinu setřete.
Zbytek připraveného léku zlikvidujte a připravte novou dávku.

Dávku léku musíte podat do 30 minut od její přípravy. Pokud od její přípravy uplynulo více než 30 minut, zlikvidujte ji a připravte si novou dávku léku.

Podávání léku

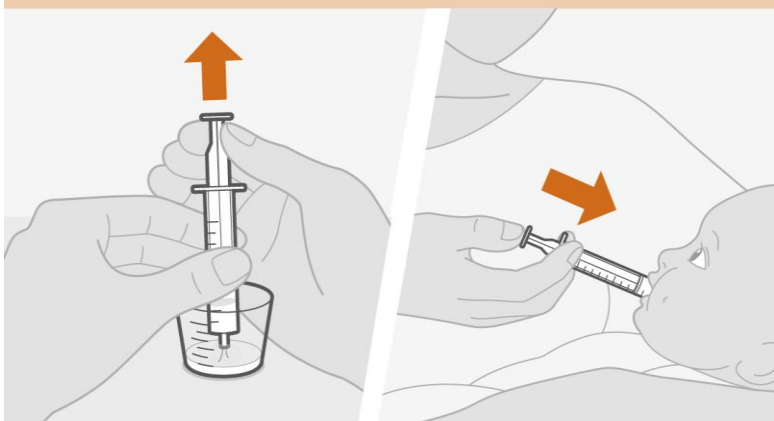
3. Podání léku

Podání léku dítěti



- Zajistěte, aby dítě bylo ve vzpřímené pozici. Podejte dítěti veškerý připravený lék.
- Do odměrky přidejte dalších 5 ml pitné vody, promíchejte a dejte vše dítěti vypít.
- Pokud v odměrce ještě nějaká tekutina zůstane, postup zopakujte, abyste se ujistili, že dítě dostane celou dávku.

Podání léku kojenci

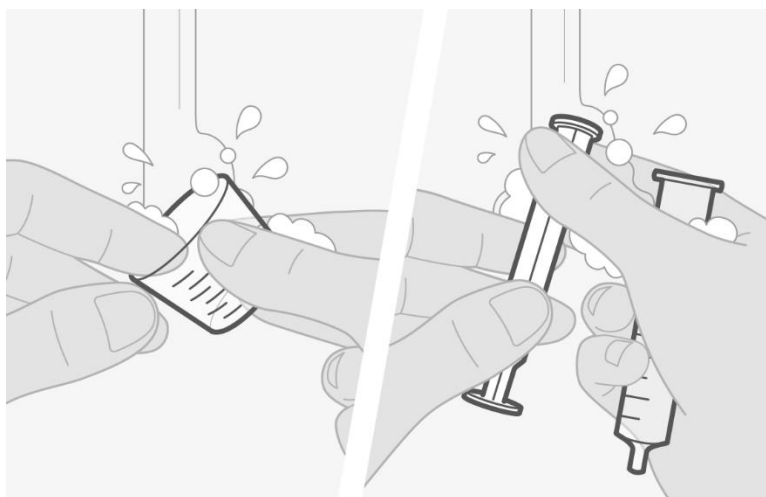


- Kónus stříkačky pro perorální podání ponořte do připraveného léku a vytažením pístu natáhněte všechn lék do stříkačky.
- Kónus stříkačky vložte do úst kojence proti vnitřní straně jeho tváře. Píst jemně stlačujte, aby byla dávka podána pomalu.
- Do odměrky přidejte dalších 5 ml pitné vody a promíchejte. Zbývající lék natáhněte do stříkačky a podejte jej kojenci.
- Pokud ještě nějaká tekutina zůstane, postup zopakujte, abyste se ujistili, že dítě dostane celou dávku.

Nechte ho přípravek spolknout.

Čištění

4. Čištění dávkovacích pomůcek



- Odměrku umyjte vodou.
- Vytáhněte píst ze stříkačky a jednotlivé části stříkačky umyjte vodou. Před sestavením a uložením nechte všechny díly zcela uschnout.
- Před přípravou další dávky musí být všechny použité díly čisté.

Informace o uchovávání

Tablety uchovávejte v lahvičce. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou.

Lahvička obsahuje nádobku s vysoušedlem, které pomáhá udržovat tablety v suchu. Vysoušedlo **nejezte**. Vysoušedlo **neodstraňujte**.

Uchovávejte všechny léky mimo dosah dětí.

Informace o likvidaci

Pokud byly všechny tablety v lahvičce spotřebovány nebo už nejsou potřeba, lahvičku, odměrku a stříkačku zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

V dalším balení dostanete novou odměrku i stříkačku.