

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutedraviiri koguses, mis vastab 10 mg dolutedraviirile.

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutedraviiri koguses, mis vastab 25 mg dolutedraviirile.

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutedraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutedraviirile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille läbimõõt on ligikaudu 6 mm ning mille ühel küljel on pimetrükk „SV 572“ ja teisel „10“.

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollased ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille läbimõõt on ligikaudu 7 mm ning mille ühel küljel on pimetrükk „SV 572“ ja teisel „25“.

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille läbimõõt on ligikaudu 9 mm ning mille ühel küljel on pimetrükk „SV 572“ ja teisel „50“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tivicay kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 6 aasta vanusest.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tivicay'd tohivad välja kirjutada HIV-infektsiooni ravikogemusega arstid.

## Annustamine

### *Täiskasvanud*

*HIV-1 infektsiooniga patsiendid, kellel esinev viirus ei ole resistentne (puudub dokumenteeritud resistentsus või selle kliiniline kahtlus) integraasi inhibiitorite suhtes*

Dolutegraviiri soovitatav annus on 50 mg (üks tablett) suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui need patsiendid kasutavad samaaegselt teatud ravimeid (nt efavirens, nevirapiin, tipranaviir/ritonaviir või rifampitsiin) tuleb Tivicay'd manustada kaks korda ööpäevas. Palun vt lõik 4.5.

*HIV-1 infektsiooniga patsiendid, kellel esinev viirus on resistentne (dokumenteeritud resistentsus või selle kliiniline kahtlus) integraasi inhibiitorite suhtes*

Dolutegraviiri soovitatav annus on 50 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas.

Dokumenteeritud resistentsuse esinemise korral, mis hõlmab Q148 +  $\geq 2$  sekundaarset mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, näitab modelleerimine, et annuse suurendamist võib kaaluda patsientidel, kellel on kauglearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused piiratud (vähem kui 2 aktiivset ravimit) (vt lõik 5.2).

Nendel patsientidel peab dolutegraviiri kasutamise otsus põhinema integraasi inhibiitorite suhtes esineval resistentsustrükkil (vt lõik 5.1).

Nendel patsientidel tuleb vältida Tivicay manustamist koos teatud ravimitega (nt efavirens, nevirapiin, tipranaviir/ritonaviir või rifampitsiin). Palun vt lõigud 4.4 ja 4.5.

### *Noorukid alates 12 aasta vanusest*

Noorukitel (vanuses 12 kuni 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg), kellel esinev HIV-1 ei ole resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg üks kord ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutegraviiri annuse soovitamiseks noorukitele.

### *Lapsed vanuses 6 kuni alla 12 aastat*

Lastel (vanuses 6 kuni alla 12 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg), kellel esinev HIV-1 ei ole resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, määratakse dolutegraviiri soovitatav annus kindlaks lapse kehakaalu põhjal. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutegraviiri annuse soovitamiseks lastele. Kehakaalul põhinevad annustamissoovitused on toodud tabelis 1.

**Tabel 1 Annustamissoovitused lastel**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Annus</b>
15 kuni 20	20 mg üks kord ööpäevas (manustatuna kahe 10 mg tabletina)
20 kuni 30	25 mg üks kord ööpäevas
30 kuni 40	35 mg üks kord ööpäevas (manustatuna ühe 25 mg ja ühe 10 mg tabletina)
40 või üle selle	50 mg üks kord ööpäevas

Järgida tuleb 10 mg tableti spetsiifilist annustamissoovitust, nagu on toodud tabelis 1. Seetõttu ei tohi 50 mg üks kord ööpäevas manustatavat annust võtta viie 10 mg tabletina (vt lõik 5.2).

### *Vahelejäänud annused*

Kui patsiendil jääb Tivicay annus manustamata, tuleb see sisse võtta niipea kui võimalik, eeldusel et järgmise annuse manustamiseni on aega üle 4 tunni. Kui järgmise annuse manustamiseni on aega alla 4 tunni, peab patsient jätma unustatud annuse võtmata ning jätkama ravimi manustamist tavalise skeemi järgi.

### *Eakad*

Dolutegraviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on saadud piiratud hulgal andmeid. Puuduvad tõendid selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid erinevat annust kui nooremad täiskasvanud patsiendid (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge, keskmise või raske (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min, dialüüsi ei saa) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Puuduvad andmed dialüüsi saavate patsientide kohta, kuid nendel patsientidel ei tohiks farmakokineetika erineda (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Kerge või keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh aste A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Puuduvad andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C) patsientide kohta; seetõttu peab nendel patsientidel dolutegraviiri kasutama ettevaatusega (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

Dolutegraviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga alla 15 kg ei ole veel tõestatud. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutegraviiri annuse soovitamiseks lastele ja noorukitele. Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Tivicay'd võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb Tivicay'd eelistatavalt võtta koos toiduga, et suurendada ravimi ekspositsiooni (eriti Q148 mutatsioonidega patsientidel) (vt lõik 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Manustamine koos dofetiliidiga (vt lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

### Resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes

Kui kaalutakse dolutegraviiri kasutamist integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse korral, tuleb arvestada, et dolutegraviiril on märkimisväärselt väiksem efektiivsus Q148 mutatsiooni +  $\geq 2$  sekundaarse G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mutatsiooniga viiruse tüvede puhul (vt lõik 5.1). Ei ole teada, millist lisaefekti annab dolutegraviiri kasutamine selliste integraasi resistentsusmutatsioonide korral (vt lõik 5.2).

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Dolutegraviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioonide teket, millele on iseloomulikud lööve, süsteemsed ilmingud ja mõnikord organite funktsiooni häired, kaasa arvatud rasked maksareaktsioonid. Ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite (sealhulgas, kuid mitte ainult raskekujuline lööve või lööve, millega kaasneb maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesvalu, villid, suuõõne kahjustus, konjunktiviit, näoturse, eosinofiilia, angioödeem) ilmnemisel tuleb dolutegraviiri ja teiste kahtlustatavate ainete kasutamine otsekohe lõpetada. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase ja bilirubiinisaldust. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib dolutegraviiri või teiste kahtlustatavate toimeainete ärajätmine, võib tekkida eluohtlik allergiline reaktsioon.

## Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Dolutegraviir-ravi alguses täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu. B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel on soovitatav kontrollida maksa biokeemilisi näitajaid. Dolutegraviiril baseeruva ravi alustamisel B-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel peab olema eriti tähelepanelik efektiivse B-hepatiidi ravi alustamisel või jätkamisel (vastavalt ravijuhistele) (vt lõik 4.8).

## Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et dolutegraviir või muu retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

## Ravimite koostoimed

Resistentsuse esinemisel integraasi inhibiitorite suhtes tuleb vältida dolutegraviiri ekspositsiooni vähendavaid tegureid. See hõlmab dolutegraviiri ekspositsiooni vähendavate ravimite samaaegset manustamist (nt magneesiumi/alumiiniumi sisaldavad antatsiidid, raua- ja kaltsiumipreparaadid, multivitamiinid ja stimuleerivad ained, etraviriin (ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta), tipranaviir/ritonaviir, rifampitsiin, liht-naistepuna ja teatud epilepsiaravimid) (vt lõik 4.5).

Dolutegraviiri toimel suurenes metformiini kontsentratsioon. Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll (vt lõik 4.5). Metformiin eritub neerude kaudu ja seetõttu on samaaegse dolutegraviirravi ajal tähtis jälgida neerufunktsiooni. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib mõõduka neerukahjustusega patsientidel (IIIa staadium, kreatiniini kliirens [CrCl] 45...59 ml/min) suurenedu laktatsidoosi tekkeoht ning soovitatav on ettevaatlik lähenemine. Kindlasti tuleks kaaluda metformiini annuse vähendamist.

## Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmab kortikosteroidide ja bisfosfonaatide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immuunsupressiooni ja kõrgemat kehamassiindeksit), on haigusjuhtudest teatatud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada, et liigesvalu, -jäikuse või liikumisraskuste tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite toime dolutegraviiri farmakokineetikale

Resistentsuse esinemisel integraasi inhibiitorite suhtes tuleb vältida kõiki dolutegraviiri ekspositsiooni vähendavaid tegureid.

Dolutegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva metabolismi kaudu. Dolutegraviir on ka UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ja BCRP substraat; seetõttu võivad neid ensüüme indutseerivad ravimid põhjustada dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni ja seeläbi terapeutilise toime vähenemist (vt tabel 2). Dolutegraviiri manustamisel koos teiste nimetatud ensüüme inhibeerivate ravimitega võib dolutegraviiri plasmakontsentratsioon suurened (vt tabel 2).

Teatud happesust vähendavate ainete toimel väheneb dolutegraviiri imendumine (vt tabel 2).

#### Dolutegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

*In vivo* ei olnud dolutegraviiril toimet CYP3A4 substraadile midasolaamile. *In vivo* ja/või *in vitro* andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet ükskõik milliste põhiliste ensüümide või transporterite (nt CYP3A4, CYP2C9 ja P-gp) substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (lisateave vt lõik 5.2).

*In vitro* inhibeeris dolutegraviir renaalset orgaanilist kationitransporterit 2 (OCT2) ning transporterit MATE-1 (*multidrug and toxin extrusion transporter*). *In vivo* täheldati patsientidel kreatiniini kliirensi vähenemist 10...14% võrra (sekretoorne fraktsioon sõltub OCT2 ja MATE-1 transpordist). *In vivo* võib dolutegraviiri toimel suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OCT2-st või MATE-1-st (nt dofetiliid, metformiin) (vt tabel 2 ja lõik 4.3).

*In vitro* inhibeeris dolutegraviir renaalseid sissevoolutransportereid, orgaanilisi anioontransportereid (OAT1 ja OAT3). OAT substraadi tenofoviiri *in vivo* farmakokineetikale avaldatava toime puudumise alusel ei ole OAT1 *in vivo* inhibeerimine tõenäoline. OAT3 inhibeerimist ei ole *in vivo* uuritud. Dolutegraviiri toimel võib suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OAT3-st.

Tabelis 2 on toodud tuvastatud ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitteretroviirusvastaste ravimitega.

#### Koostoimete tabel

Dolutegraviiri ja samaaegselt manustatavate ravimite koostoimed on loetletud tabelis 2 (tõus on tähistatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutumatu kui “↔”, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kui “AUC”, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui “C<sub>max</sub>”, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui “C<sub>τ</sub>”).

**Tabel 2 Ravimite koostoimed**

Ravimpreparaadid terapeutilise rühma järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>HIV-1 viirusvastased ained</b>		
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Etraviriin ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etraviriin ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Etraviriin ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta vähendas dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni. Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule on 50 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos etraviriiniga ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Dolutegraviiri ei tohi INI-resistentsetel patsientidel kasutada koos etraviriiniga ilma atasanaviiri/ritonaviiri, darunaviiri/ritonaviiri või lopinaviiri/ritonaviiri samaaegse manustamiseta (vt tabelis allpool).
Lopinaviir/ritonaviir + etraviriin	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir/ritonaviir + etraviriin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Efavirens	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirens ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule on 50 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos efavirensiga. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb kaaluda alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda efavirensi (vt lõik 4.4).
Nevirapiin	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, induktsiooni tõttu on oodata ekspositsiooni sarnast vähenemist nagu täheldatakse efavirensi puhul)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule on 50 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos nevirapiiniga. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb kaaluda alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda nevirapiini (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpiviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

<i>Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofoviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Proteaasi inhibiitorid</i>		
Atasnaviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atasnaviir ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.  Andmete puudumise tõttu ei tohi koos atasnaviiriga manustamisel Tivicay annus ületada 50 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Atasnaviir/ritonaviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atasnaviir ↔ Ritonaviir ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.  Andmete puudumise tõttu ei tohi koos atasnaviiriga manustamisel Tivicay annus ületada 50 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Tipranaviir/ritonaviir (TPV+RTV)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule on 50 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos tipranaviiri/ritonaviiriga. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb seda kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).
Fosamprenaviir/ritonaviir (FPV+RTV)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Kui puudub resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, ei ole annuse kohandamine vajalik. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb kaaluda alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda fosamprenaviiri/ritonaviiri.
Nelfinaviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir/ritonaviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lopinaviir/ritonaviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.



<b>Muud viirusvastased ained</b>		
Telapreviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37% Telapreviir ↔ (varasemad kontrollandmed) (CYP3A ensüümi inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Botsepreviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8% Botsepreviir ↔ (varasemad kontrollandmed)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Daklatasviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daklatasviir ↔	Daklatasviiri toimel ei muutunud dolutegraviiri plasmakontsentratsioon kliiniliselt olulisel määral. Dolutegraviir ei muutnud daklatasviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>Muud ravimid</b>		
<i>Antiarütmikumid</i>		
Dofetiliid	Dofetiliid ↑ (ei ole uuritud, potentsiaalne tõus OCT2 transporteri inhibeerimise kaudu)	Dolutegraviir ja dofetiliidi koosmanustamine on vastunäidustatud dofetiliidi kõrgest kontsentratsioonist põhjustatud võimaliku eluohtliku toksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Koos karbamasepiiniga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule 50 mg kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada karbamasepiini alternatiive.
Okskarbesepiin Fenütoiin Fenobarbitaal	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast ekspositsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Nende metabolismi indutseerijatega koosmanustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule 50 mg kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda neid metabolismi indutseerijaid.
<i>Asooli tüüpi seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool Flukonasool Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Teiste CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel saadud andmete põhjal ei ole märkimisväärset tõusu oodata.

<i>Taimsed preparaadid</i>		
Liht-naistepuna	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast ekspositsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Liht-naistepunaga koosmanustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule 50 mg kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda liht-naistepuna.
<i>Antatsiidid ja toidulisandid</i>		
Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavad antatsiidid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega)	Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavat antatsiidi ja dolutegraviiri tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Kaltsiumipreparaadid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega)	Kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiine ning dolutegraviiri tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Rauapreparaadid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega)	
Multivitamiinid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega)	
<i>Kortikosteroidid</i>		
Prednisoloon	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Diabeediravimid</i>		
Metformiin	Metformiin ↑ Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg üks kord ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg kaks korda ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb dolutegraviiri samaaegsel manustamisel kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest metformiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu on neil patsientidel suurenenud laktatsidoosi tekkeoht (vt lõik 4.4).

<i>Antimükobakteriaalsed ravimid</i>		
Rifampitsiin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule on 50 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos rifampitsiiniga ning puudub resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb seda kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).
Rifabutiin	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etinüülöstradiool (EE) ja norelgestromiin (NGMN)	Dolutegraviir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegraviiril ei olnud farmakodünaamilist toimet luteiniseerivale hormoonile (LH), folliikuleid stimuleerivale hormoonile (FSH) ja progesteroonile. Dolutegraviiriga koosmanustamisel ei ole vaja kohandada suukaudsete kontratseptiivide annust.
<i>Valuvaigistid</i>		
Metadoon	Dolutegraviir ↔ Metadoon ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%	Kumbagi ravimi annuse kohandamine ei ole vajalik.

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Dolutegraviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Dolutegraviiri toime rasedusele on teadmata. Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsetes näidati, et dolutegraviir läbib platsentat. Loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Dolutegraviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas dolutegraviir eritub rinnapiima. Loomadelt saadud toksikoloogilised andmed on näidanud dolutegraviiri eritumist piima. Lakteerivatel rottidel, kellele manustati ühekordne suukaudne annus 50 mg/kg 10 päeva pärast poegimist, olid dolutegraviiri piimas määratud kontsentratsioonid tüüpiliselt kõrgemad kui veres. HIV-infektsiooniga naistel soovatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed dolutegraviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenu dolutegraviiri toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiente tuleb teavitada sellest, et dolutegraviiriga ravi ajal on kirjeldatud peeringluse esinemist. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta tema kliinilist seisundit ja dolutegraviiri kõrvaltoimete profiili.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed põhinevad IIb ja III faasi kliinilistest uuringutest saadud kombineeritud andmetel. Uuringutes osales 1222 varem ravi mittesaanud patsienti, 357 eelnevalt ravitud patsienti, kes ei olnud integraasi inhibiitoreid saanud, ja 264 patsienti, kellel oli eelnev ravi, mis sisaldas integraasi inhibiitorit, osutunud ebaefektiivseks (sh resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes). Kõige raskem kõrvaltoime, mida täheldati ühel patsiendil, oli ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldus lööbe ja raske maksakahjustusena (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini täheldatud ravist tingitud kõrvaltoimed olid iiveldus (13%), kõhulahtisus (18%) ja peavalu (13%).

Ohutusprofiil oli erinevates ülalmainitud ravipopulatsioonides sarnane.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mis loeti vähemalt võimalikult dolutegraviiriga seotuks, on loetletud organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on klassifitseeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ).

**Tabel 3 Kõrvaltoimed**

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom (vt lõik 4.4)**
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage	Unetus
	Sage	Ebanormaalsed unenäod
	Sage	Depressioon
	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted või –katse (eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus)
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Iiveldus
	Väga sage	Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine
	Sage	Kõhupuhitus
	Sage	Ülakõhuvalu
	Sage	Kõhuvalu
	Sage	Ebamugavustunne kõhus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Aeg-ajalt	Hepatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sage	Lööve
	Sage	Sügelus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Liigesvalu
	Aeg-ajalt	Lihaskoevalu
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Väsimus
<b>Uuringud</b>	Sage	Alaniinaminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
	Sage	Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine

\*\* vt allpool lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Laboratoorsete biokeemiliste näitajate muutused*

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine tekkis dolutegraviirravi esimese nädala jooksul ja püsis muutumatuna 48 nädala vältel. Pärast 48 ravinädalat täheldatud keskmine muutus ravieelse väärtusega võrreldes oli 9,96 µmol/l. Kreatiniinisalduse suurenemine oli võrreldav erinevate foonravi skeemide puhul. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks, sest need ei peegelda glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutust.

##### *B- või C-hepatiidi koinfektsioon*

B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel oli lubatud III faasi uuringutega liituda juhul, kui ravieelsed maksa biokeemilised näitajad ei ületanud normivahemiku ülempiiri (ULN) rohkem kui 5-kordselt. Üldiselt oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel ohutusprofiil sarnane ilma koinfektsioonita patsientidel täheldatuga, kuigi ASAT ja ALAT kõrvalekallete sagedus oli suurem B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientide alarühmas. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel dolutegraviirravi alguses, eriti nendel, kelle B-hepatiidi ravi oli peatatud (vt lõik 4.4).

##### *Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamisel tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele

oportunistlikele infektsioonidele. Kirjeldatud on ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe); kuid aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

## Lapsed

Lastelt ja noorukitelt (vanuses 6 kuni alla 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg) saadud piiratud andmete põhjal ei esinenud neil täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida täheldati täiskasvanud patsientidel.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Dolutegraviiri üleannustamise kogemus on praegu vähene.

Piiratud kogemus suuremate ühekordsete annustega (kuni 250 mg tervetel isikutel) ei näidanud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on juba loetletud kõrvaltoimete all.

Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või olemasolu korral riikliku mürgistuskeskuse soovist. Dolutegraviiri üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi koos vajaliku jälgimisega. Kuna dolutegraviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline selle märkimisväärne eemaldamine dialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained, ATC-kood: J05AX12.

#### Toimemehhanism

Dolutegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etapi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Viirusvastane toime rakukultuuris*

Dolutegraviiri IC<sub>50</sub> erinevate laboritüvede puhul oli perifeerse vere mononukleaarseid rakke (PBMC) kasutades 0,5 nM ja MT-4 rakke kasutades vahemikus 0,7...2 nM. Samasid IC<sub>50</sub> väärtusi täheldati kliiniliste isolaatide puhul ilma olulise erinevuseta alatüüpide vahel; A-, B-, C-, D-, E-, F- ja G-klaadi ning O-grupi 24 HIV-1 isolaadi seas oli keskmine IC<sub>50</sub> väärtus 0,2 nM (vahemik 0,02...2,14). 3 HIV-2 isolaadi puhul oli keskmine IC<sub>50</sub> 0,18 nM (vahemik 0,09...0,61).

##### *Viirusvastane toime kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega*

*In vitro* ei täheldatud antagonistlikke toimeid dolutegraviiri ja teiste uuritud retroviirusvastaste ravimite vahel, milleks olid stavudiin, abakaviir, efavirens, nevirapiin, lopinaviir, amprenaviir, enfuvirtiid, maravirok ja raltegraviir. Lisaks ei täheldatud antagonistlikke toimeid dolutegraviiri ja adefoviiri vahel ning ribaviiriinil puudus väljendunud toime dolutegraviiri aktiivsusele.

### *Toime inimese seerumile*

Inimese 100% seerumis oli keskmine valgu kordne nihe 75-kordne, mille tulemuseks oli valgu järgi kohandatud IC90 väärtus 0,064 µg/ml.

### Resistentsus

#### *Resistentsus in vitro*

*In vitro* kasutatakse resistentsuse tekke uurimiseks järjestikuse ülekande meetodit. Kui ülekande ajal kasutati 112 päeva jooksul laboritüve HIV-1 IIIB, tekkisid mutatsioonid aeglaselt asendustega positsioonides S153Y ja F, mille tulemusena oli tundlikkuse maksimaalne kordne muutus (*fold change*, FC) 4 (vahemik 2...4). Need mutatsioonid ei tekkinud dolutegraviiriga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes. Kasutades tüve NL432, selekteerusid mutatsioonid E92Q (FC 3) ja G193E (samuti FC 3). Mutatsioon E92Q on tekkinud olemasoleva raltegraviir-resistentsusega patsientidel, keda raviti seejärel dolutegraviiriga (liigitatakse dolutegraviiri sekundaarseks mutatsiooniks).

Edasistes selektsiooni katsetes, kus kasutati B-alatüübi kliinilisi isolaate, täheldati mutatsiooni R263K kõigis viies isolaadis (pärast 20 nädalat ja edasi). C-alatüübi (n=2) ja A/G-alatüübi (n=2) isolaatides tekkis mutatsioon R263K ühes isolaadis ja G118R kahes isolaadis. Kliinilises programmis kirjeldati R263K olemasolu kahel retroviirusvastast ravi (kuid mitte integraasi inhibiitorit) saanud viiruse B- ja C-alatüübiga patsiendil, samas puudus toime dolutegraviiri tundlikkusele *in vitro*. G118R vähendab tundlikkust dolutegraviiri suhtes aktiivtsentrile suunatud mutantides (FC 10), kuid seda ei leitud III faasi programmi raames dolutegraviiri saanud patsientidel.

Raltegraviiri/elvitegraviiri puhul tekkinud primaarsed mutatsioonid (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ja T66I) ei mõjuta *in vitro* tundlikkust dolutegraviiri suhtes üksikmutatsioonidena. Kui aktiivtsentrile suunatud mutantidega teostatud katsetes lisatakse nendele primaarsetele mutatsioonidele integraasi inhibiitoriga (raltegraviiri/elvitegraviiriga) seotud sekundaarsed mutatsioonid, püsib tundlikkus dolutegraviiri suhtes muutumatuna (FC <2 vs. metsikut tüüpi viirus), välja arvatud Q148-mutatsioonide puhul, kus teatud sekundaarsete mutatsioonidega kombinatsioonide puhul täheldatakse FC väärtust 5...10 või üle selle. Q148-mutatsioonide (H/R/K) toime leidis kinnitust ka aktiivtsentrile suunatud mutantidega läbi viidud ülekande katsetes. Tüve NL432 järjestikuse ülekande puhul, mida alustati N155H või E92Q mutatsiooni sisaldavate aktiivtsentrile suunatud mutantidega, resistentsuse edasist selektsiooni ei täheldatud (FC väärtus ligikaudu 1 püsib muutumatuna). Ent kui alustati mutatsiooni Q148H (FC 1) sisaldavate mutantidega, täheldati mitmesuguseid sekundaarseid mutatsioone FC järgneva tõusuga väärtusteni >10.

Kliiniliselt olulist fenotüübilist *cut-off* väärtust (FC vs. metsikut tüüpi viirus) ei ole kindlaks tehtud; genotüübiline resistentsus oli parem ravitulemust prognoosiv tegur.

Tundlikkust dolutegraviiri suhtes analüüsiti 705-s raltegraviiriga ravitud patsientidelt saadud raltegraviiri suhtes resistentses isolaadis. 705-st kliinilisest isolaadist 94% puhul on dolutegraviiri FC väiksem või võrdne 10-ga.

#### *Resistentsus in vivo*

Varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said IIb ja III faasi uuringutes dolutegraviiri + 2 nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI-d), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes (n=1118, järelkontroll 48...96 nädalat).

Patsientidel, kellel eelnev ravi osutus ebaefektiivseks, kuid kes ei olnud saanud integraasi inhibiitorit (uuring SAILING), täheldati integraasis mutatsioone 4 patsiendil 354-st (järelkontroll 48 nädalat), kes said ravi dolutegraviiriga, mida kasutati koos uurija valitud foonraviga. Nendest neljast uuritavast kahel oli ainulaadne R263K integraasi mutatsioon maksimaalse FC väärtusega 1,93, ühel uuritaval oli polümorfne V151V/I mutatsioon maksimaalse FC väärtusega 0,92 ja ühel uuritaval olid olemasolevad integraasi mutatsioonid ning oletatakse, et ta oli saanud integraasi inhibiitorit või nakatunud integraasi inhibiitori suhtes resistentsse viirusega. R263K mutatsioon tekkis samuti *in vitro* (vt eespool).

Integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse olemasolu korral (uuring VIKING-3) tekkisid järgmised mutatsioonid 32 patsiendil, kellel ilmnis uuringuplaani järgi määratletud viroloogilise ravivastuse kadumine (PDVF, *protocol-defined virological failure*) 24 nädala jooksul ning esinesid paaris genotüübid (kõik said ravi dolutegraviiriga 50 mg kaks korda ööpäevas + optimeeritud foonravi): 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) ja N155H (n=1) ning E157E/Q (n=1). Ravist tingitud resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes ilmnis tüüpiliselt patsientidel, kellel oli anamneesis Q148-mutatsioon (ravieelsed või varasemad andmed). 24. ja 48. nädala vahel täheldati PDVF-i veel viiel uuritava, kellest kahel esinesid ravi ajal tekkinud mutatsioonid. Ravi ajal tekkinud mutatsioonid või mutatsioonikogumid olid L741 (n=1), N155H (n=2).

Uuringus VIKING-4 uuriti dolutegraviiri (pluss optimeeritud foonravi) kasutamist 30 isikul, kellel esines skriiningu ajal primaarne genotüübiline resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes. Täheldatud ravist tingitud mutatsioonid olid kooskõlas uuringus VIKING-3 täheldatud mutatsioonidega.

#### Mõju elektrokardiogrammile

Annuste puhul, mis ületasid kliiniliselt kasutatavat annust ligikaudu kolmekordselt, ei täheldatud olulist toimet QTc-intervallile.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Varem ravi mittesaanud patsiendid

Dolutegraviiri efektiivsus HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud isikutel põhineb 48 nädala andmete analüüsidel. Need andmed saadi kahest randomiseeritud, rahvusvahelisest, topeltpimedast, võrdlusravimite kontrolliga uuringutest SPRING-2 (ING113086) ja SINGLE (ING114467). Seda toetavad ka 96. nädala andmed ühest randomiseeritud ja toimeainega kontrollitud avatud disainiga uuringust FLAMINGO (ING114915) ning täiendavad andmed uuringu SINGLE avatud faasist kuni 144. nädalani.

Uuringus SPRING-2 randomiseeriti 822 täiskasvanut saama vähemalt ühe annuse dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas või raltegraviiri (RAL) 400 mg kaks korda ööpäevas, mida mõlemat manustati kooskas ABC/3TC või TDF/FTC-ga. Ravieelselt oli patsientide keskmine vanus 36 aastat, 14% olid naised, 15% mitte valge rassi esindajad, 11%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon ning 2%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon, need tunnused olid sarnased ravirühmade vahel.

Uuringus SINGLE randomiseeriti 833 uuritavat saama vähemalt ühe annuse dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas koos fikseeritud annustes abakaviiri-lamivudiiniga (DTG + ABC/3TC) või fikseeritud annustes efavirensi-tenofoviiri-emtritsitabiiniga (EFV/TDF/FTC). Ravieelselt oli patsientide keskmine vanus 35 aastat, 16% olid naised, 32% mitte valge rassi esindajad, 7%-l esines C-hepatiidi koinfektsioon ning 4%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon, need tunnused olid sarnased ravirühmade vahel.

Tabelis 4 on toodud uuringutest SPRING-2 ja SINGLE esmane tulemusnäitaja ja teised 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).



**Tabel 4 Uuringute SPRING-2 ja SINGLE 48. nädala tulemused (Snapshot algoritm, <50 koopiat/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegraviir 50 mg 1 kord ööpäevas + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg 2 korda ööpäevas + 2 NRTI N=411	Dolutegraviir 50 mg + ABC/3TC 1 kord ööpäevas N=414	EFV/TDF/FTC 1 kord ööpäevas N=419
<b>HIV-1 RNA &lt;50 koopiat/ml</b>	88%	85%	88%	81%
<b>Ravierinevus*</b>	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Viroloogilise ravivastuse puudumine†</b>	5%	8%	5%	6%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 koopiat milliliitris uuringu alguse kaasmuutujate järgi</b>				
<b>Ravieelne viiruse hulk (koopiat/ml)</b>				
≤100 000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 kuni <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>NRTI foonravi</b>				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
<b>Sugu</b>				
Mees	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Naine	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Rass</b>				
Valge				
Afroameerika	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
päritolu/Aafrika päritolu/Muu	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Vanus (aastad)</b>				
<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%)
CD4 muutuse mediaan ravieelsega võrreldes	230	230	246‡	187‡
* Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi.				
† Hõlmab uuritavaid, kes vahetasid foonravi uue ravimklassi või foonravi vastu, mis ei olnud uuringuplaani järgi lubatud, või efektiivsuse puudumise tõttu enne 48. nädalat (ainult SPRING-2), samuti uuritavaid, kes katkestasid ravi enne 48. nädalat efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu, ning uuritavaid, kellel on 48. nädalal ≥50 koopiat.				
‡ Kohandatud keskmine ravierinevus oli statistiliselt oluline (p<0,001)				

48. nädalal ei olnud dolutegraviir uuringus SPRING-2 raltegraviirist halvem ja uuringus SINGLE oli dolutegraviir + ABC/3TC parem kui efavirens/TDF/FTC (p=0,003); vt ülaltoodud tabel 4. Uuringus SINGLE oli dolutegraviiriga ravitud patsientidel mediaanaeg viiruse supressiooni saavutamiseni lühem (28 päeva vs 84 päeva; p<0,0001; eelnevalt määratletud ja korduse suhtes kohandatud analüüs).

96. nädalal täheldatud tulemused ühtisid 48. nädala tulemustega. Uuringus SPRING-2 ei olnud dolutegraviir raltegraviirist halvem (viiruse supressioon vastavalt 81% vs 76% patsientidest) ja CD4-rakkude arvu muutuse mediaanväärtus oli vastavalt 276 vs 264 rakku/mm<sup>3</sup>. Uuringus SINGLE oli dolutegraviir + ABC/3TC jätkuvalt parem kui EFV/TDF/FTC (viiruse supressioon vastavalt 80% vs 72%, ravi erinevus 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006, ja CD4-rakkude arvu kohandatud keskmine muutus vastavalt 325 vs 281

rakku/mm<sup>3</sup>. Uuringu SINGLE avatud faasis püsis 144. nädalal viroloogiline supressioon, mis dolutegraviiri + ABC/3TC rühmas (71%) oli parem kui EFV/TDF/FTC rühmas (63%); ravierinevus oli 8,3% (2,0, 14,6).

Randomiseeritud ja toimeainega kontrollitud avatud disainiga uuringus FLAMINGO (ING114915) manustati HIV-1 infektsiooniga 484-le täiskasvanud patsiendile, kes varem ei olnud retroviirusvastast ravi saanud, kas 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas (n=242) või 800 mg/100 mg darunaviiri/ritonaviiri (DRV/r) üks kord ööpäevas (n=242) ning mõlemale rühmale manustati kas ABC/3TC või TDF/FTC. Uuringu alguses oli patsientide mediaanvanus 34 aastat, 15% olid naised, 28% mitteeuroopiidsest rassist, 10% oli B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi koinfektsioon ja 3% kuulusid CDC klassi C. Need omadused olid uuringurühmade vahel sarnased. Dolutegraviiri rühmas oli viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA <50 koopiat/ml) 48. nädalal parem (90%) kui DRV/r rühmas (83%). Kohandatud erinevus ja 95% CI olid 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. 96. nädalal oli dolutegraviiri rühmas saavutatud viroloogiline supressioon (80%) parem kui DRV/r rühmas (68%) (kohandatud ravierinevus [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]).

*Ravi käigus tekkinud resistentsus varem ravi mittesaanud patsientidel, kellel ravi oli ebaefektiivne*  
Dolutegraviiri saanud ravirühmades ei täheldatud uuringute SPRING-2 ja FLAMINGO 96-nädalase raviperioodi ja uuringu SINGLE 144-nädalase raviperioodi vältel ravi käigus tekkinud esmast resistentsust integraasi või NRTI raviklasside suhtes. Võrdlusrühmades puudus ravi käigus tekkiv resistentsus ka uuringu FLAMINGO jooksul darunaviiri/r saanud patsientidel. Uuringus SPRING-2 ebaõnnestus ravi RAL-rühma neljal patsiendil oluliste NRTI mutatsioonide ja ühel patsiendil raltegraviiri resistentsuse tõttu. Uuringus SINGLE ebaõnnestus ravi EFV/TDF/FTC rühma kuuel patsiendil NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonide tõttu ja ühel patsiendil tekkis oluline NRTI mutatsioon.

*Patsiendid, kellel eelnev ravi osutus ebaefektiivseks, kuid kes ei saanud integraasi inhibiitoreid*  
Rahvusvahelises, mitmekeskuselises, topeltblindas uuringus SAILING (ING111762) randomiseeriti 719 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanut saama kas dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas või raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas koos uurija valitud foonraviga, mis sisaldas kuni 2 ravimit (sh vähemalt ühte täielikult toimivat ravimit). Ravielset oli patsientide vanuse mediaan 43 aastat, 32% olid naised, 50% mitte valge rassi esindajad, 16%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon ning 46%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Kõikidel patsientidel esines ravielset resistentsus vähemalt kahe retroviirusvastase ravimrühma suhtes ja 49%-l uuritavatest esines resistentsus vähemalt kolme retroviirusvastase ravimrühma suhtes.

Tabelis 5 on toodud uuringu SAILING 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).

**Tabel 5 Uuringu SAILING 48. nädala tulemused (Snapshot algoritm, <50 koopiat/ml)**

	<b>Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas + foonravi N=354§</b>	<b>RAL 400 mg kaks korda ööpäevas + foonravi N=361§</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 koopiat/ml</b>	71%	64%
Kohandatud ravierinevus‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
<b>Viroloogilise ravivastuse puudumine</b>	20%	28%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 koopiat milliliitris uuringu alguse kaasmuutujate järgi</b>		
<b>Ravieelne viiruse hulk (koopiat/ml)</b>		
≤50 000 koopiat/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 koopiat/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/ mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 kuni <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 kuni <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)

<b>Foonravi järgi</b>		
Genotüübilise tundlikkuse skoor* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotüübilise tundlikkuse skoor * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
<b>DRV kasutamine foonravis</b>		
DRV-d ei kasutata	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV kasutamine primaarsete PI mutatsioonide korral	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV kasutamine ilma primaarsete PI mutatsioonideta	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
<b>Soo järgi</b>		
Meessugu	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Naissugu	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
<b>Rassi järgi</b>		
Valge rass	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afroameerika päritolu/Aafrika päritolu/Muu	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
<b>Vanuse järgi (aastad)</b>		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
<b>HIV alatüübi järgi</b>		
Klaad B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Klaad C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Muu†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
CD4+ T-rakkude arvu keskmine suurenemine (rakku/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi. § 4 uuritavat arvati välja efektiivsuse analüüsist andmete terviklikkuse puudumise tõttu ühes uuringukeskuses. * Genotüübilise tundlikkuse skoori ( <i>Genotypic Susceptibility Score, GSS</i> ) määratleti kui foonravis sisalduvate retroviirusvastaste ravimite koguarvu, mille suhtes uuritava viiruse isolaat oli ravieelselt tundlik genotüübiliste resistentsustestide alusel. † Muud klaadid olid: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), kõik teised <10.		

Uuringus SAILING oli 48. nädalal viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA <50 koopiat/ml) Tivicay rühmas (71%) statistiliselt parem kui raltegraviiri rühmas (64%) (p=0,03).

Statistiliselt väiksemal arvul uuritavatel osutus ravi ebaefektiivseks ravist tingitud resistentsuse tõttu integraasi inhibiitorite suhtes Tivicay rühmas (4/354, 1%) kui raltegraviiri rühmas (17/361, 5%) (p=0,003) (üksikasjalikuma teabe saamiseks vt lõik „Resistentsus *in vivo*“ eespool).

*Patsiendid, kellel osutus ebaefektiivseks eelnev ravi, mis sisaldas integraasi inhibiitorit (ja resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes)*

Mitmekeskuselises, avatud, ühe uuringurühmaga uuringus VIKING-3 (ING112574) said HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud, kellel puudus viroloogiline ravivastus ja esinesid või olid varem esinenud resistentsuse tunnused raltegraviiri ja/või elvitegraviiri suhtes, Tivicay'd 50 mg kaks korda ööpäevas koos äsja kasutatud ebaefektiivse foonraviga 7 päeva vältel, kuid koos optimeeritud foonraviga alates 8. päevast. Uuringusse kaasati 183 patsienti, 133-l esines skriiningul resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes ja 50-l olid resistentsuse tunnused esinenud varem (ei esinenud skriiningul). Raltegraviir/elvitegraviir kuulus äsja kasutatud ebaefektiivse raviskeemi hulka 98 patsiendil 183-st (ülejäanutel varem kasutatud ebaefektiivsete raviskeemide hulka). Ravieelselt oli patsientide vanuse mediaan 48 aastat, 23% olid naised, 29% mitte valge rassi esindajad ja 20%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon. Ravieelne CD4+ rakkude arvu mediaan oli 140 rakku/mm<sup>3</sup>, eelneva retroviirusvastase ravi kestuse mediaan oli 14 aastat ning 56%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Uuritavatel esines ravieelselt resistentsus mitme retroviirusvastase ravimrühma suhtes: 79%-l oli ≥2 NRTI, 75%-l ≥1 NNRTI ja 71%-l ≥2 PI põhilist mutatsiooni; 62%-l oli mitte-R5 viirus.

HIV RNA keskmine muutus ravieelsest 8. päeval (esmane tulemusnäitaja) oli  $-1,4\log_{10}$  koopiat/ml (95% CI  $-1,3...-1,5\log_{10}$ ,  $p<0,001$ ). Ravivastus oli seotud ravieelsete INI mutatsioonidega, nagu on näidatud tabelis 6.

**Tabel 6 Viroloogiline ravivastus (8. päev) pärast 7-päevast funktsionaalset monoterapiat patsientidel, kellel oli RAL/EVG osa äsja kasutatud ebaefektiivsest raviskeemist, VIKING 3**

Ravieelsed näitajad	DTG 50 mg kaks korda ööpäevas N=88		
	n	Keskmine (SD) plasma HIV-1 RNA $\log_{10}$ k/ml	Mediaan
Tuletatud IN mutatsiooni grupp ravieelselt, kes sai RAL/EVG ravi			
Muu primaarne mutatsioon kui Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundaarne mutatsioon <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ $\geq$ 2 sekundaarne mutatsioon <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

\*Parasjagu kasutatava, kuid ebaefektiivse raviskeemi osana RAL/EVG saavast 98 patsiendist 88 patsiendil tuvastati uuringu alguses ja 8. uuringupäeval plasmast tehtud HIV-1 RNA tulemuse hindamisanalüüsis primaarne INI mutatsioon.  
<sup>a</sup> Hõlmas primaarseid IN resistentsusmutatsioone N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>b</sup> Sekundaarsed mutatsioonid G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Ravieelselt primaarsete mutatsioonideta patsientidel (N=60) (st RAL/EVG ei kuulunud äsja kasutatud ebaefektiivse ravi hulka) oli 8. päeval viiruse hulk vähenenud  $1,63 \log_{10}$  võrra.

Pärast funktsionaalse monoterapia faasi oli uuritavatel võimalus uuesti optimeerida foonravi. Üldine ravivastuse osakaal 24 ravinädala jooksul oli 69% (126/183), mis üldiselt püsis 48 nädalat 116/183 patsiendil (63%) koos HIV-1 RNA  $<50$  koopiat/ml (ITT-E, algoritm Snapshot). Kui kõrvale jäeti patsiendid, kes ravi katkestasid efektiivsusega mitteseotud põhjustel, ja need, kes kaldusid uuringuprotokollist oluliselt kõrvale (dolutegraviiri ebaõige annustamine, keelatud ravimite samaaegne kasutamine), täpsemalt „viroloogilise ravivastuse (VO) populatsioon“, olid vastavate ravivastuste määrad 75% (24. nädalal 120/161) ja 69% (48. nädalal 111/160).

Ravivastuse määr oli väiksem Q148-mutatsiooni ravieelse olemasolu korral ja eriti  $\geq 2$  sekundaarse mutatsiooni esinemisel, vt tabel 7. Üldine tundlikkuse skoor optimeeritud foonravi suhtes ei olnud seotud 24. nädala ega 48. nädala ravivastusega.

**Tabel 7 Ravivastus ravieelse resistentsuse järgi VIKING-3 VO populatsioonis (HIV-1 RNA  $<50$  koopiat/ml, Snapshot algoritm)**

	Nädal 24 (N=161)				Nädal 48 (N=160)	
Tuletatud IN mutatsiooni grupp	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Kokku	Kokku
Puudub primaarne IN mutatsioon <sup>1</sup>	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Muu primaarne mutatsioon kui Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundaarne mutatsioon <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + $\geq$ 2 sekundaarset mutatsiooni <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

<sup>1</sup> Ainult INI resistentsuse varasemad või fenotüübilised andmed.

<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS: kombineeritud genotüübiline ja fenotüübiline resistentsus (*Monogram Biosciences Net Assessment*)

Uuringu VIKING-3 CD4+ T-rakkude arvu muutuse mediaanväärtus algväärtusega võrreldes oli täheldatud andmete põhjal 24. nädalal 61 rakku/mm<sup>3</sup> ja 48. nädalal 110 rakku/mm<sup>3</sup>.

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus VIKING-4 (ING116529) randomiseeriti 30 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanut, kellel esines skriiningul primaarne genotüübiline resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, saama kas dolutegraviiri 50 mg kaks korda ööpäevas või platseebot koos äsja kasutatud ebaefektiivse raviskeemiga 7 päeva jooksul, millele järgnes avatud uuringufaas, kus kõik uuritavad said dolutegraviiri. Ravielselt oli patsientide vanuse mediaan 49 aastat, 20% olid naised, 58% mitte valge rassi esindajad ning 23%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon. Ravielne CD4+ rakkude arvu mediaanväärtus oli 160 rakku/mm<sup>3</sup>, eelneva retroviirusvastase ravi kestuse mediaan oli 13 aastat ja 63%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Uuritavatel esines ravielselt resistentsus mitme retroviirusvastase ravimrühma suhtes: 80%-l oli  $\geq 2$  NRTI, 73%-l  $\geq 1$  NNRTI ja 67%-l  $\geq 2$  PI põhilist mutatsiooni; 83%-l oli mitte-R5 viirus. Kuueteistkümmel uuritaval 30-st (53%) esines ravielselt Q148 mutatsiooniga viirus. Esmane tulemusnäitaja 8. päeval näitas, et dolutegraviir 50 mg kaks korda ööpäevas on parem platseebost; plasma HIV-1 RNA ravielsega võrreldud muutuse kohandatud keskmine ravierinevus oli  $-1,2 \log_{10}$  koopiat/ml (95% CI  $-1,5 \dots -0,8 \log_{10}$  koopiat/ml,  $p < 0,001$ ). 8. päeva ravivastused selles platseebokontrolliga uuringus olid täielikult kooskõlas uuringus VIKING-3 (mis ei olnud platseebokontrolliga uuring) täheldatuga, kaasa arvatud ravielsete INI resistentsuse kategooriate järgi. 48. nädalal oli 40%-l uuritavatest (12/30) HIV-1 RNA tase  $< 50$  koopiat/ml (ITT-E, *Snapshot* algoritm).

Uuringute VIKING-3 ja VIKING-4 (n=186, VO populatsioon) kombineeritud analüüsi põhjal oli 48. nädalal HIV RNA tasemega  $< 50$  koopiat/ml uuritavate osakaal 126/186 (68%). HIV RNA tasemega  $< 50$  koopiat/ml uuritavate osakaal oli 96/126 (76%) Q148 mutatsioonide puudumisel, 22/41 (54%) Q148+1 ja 5/19 (26%) Q148 $\geq 2$  sekundaarse mutatsiooni esinemisel.

### Lapsed

I/II faasi 48-nädalases mitmekeskuselises avatud uuringus (P1093/ING112578) hinnati Tivicay farmakokineetilisi näitajaid, ohutust, talutavust ja efektiivsust ravimi kasutamisel osana kombinatsioonravist HIV-1 infektsiooniga, varem ravitud, integraasi inhibiitorit mittesaanud lastel ja noorukitel (vanus 6 kuni 18 aastat). Vanuse järgi stratifitseeritud uuritavad said Tivicay'd (70 mg, 35 mg-na kaks korda ööpäevas, n=1; 50 mg üks kord ööpäevas, n=5; 35 mg üks kord ööpäevas, n=6; 25 mg üks kord ööpäevas, n=8; ja 20 mg üks kord ööpäevas, n=3) pluss optimeeritud foonravi.

**Tabel 8 Ravi viroloogiline (*Snapshot* algoritm) ja immunoloogiline aktiivsus 6-aastastel ja vanematel isikutel uuringus P1093**

	<b>TIVICAY ~1 mg/kg üks kord ööpäevas + optimeeritud foonravi</b>	
	<b>Kohort I (12 kuni &lt;18 a) (n=23)</b>	<b>Kohort IIA (6 kuni &lt;12 a) (n=23)</b>
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. nädalal, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 48. nädalal, n (%)	14 (61%)	-
HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml 24. nädalal, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml 48. nädalal, n (%)	17 (74%)	-
Viroloogilise ravivastuse puudumine	6	3
CD4+ rakkude arv		
Muutuse mediaan võrreldes ravieelsega, rakku/mm <sup>3</sup>	84 <sup>a</sup>	209 <sup>b</sup>
Protsentuaalse muutuse mediaan võrreldes ravieelsega	5% <sup>a</sup>	8% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 48. nädala CD4+ rakkude arvu andmed saadi 22 uuritavalt

<sup>b</sup> 24. nädala CD4+ rakkude arvu andmed saadi 21 uuritavalt

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Tivicay'ga läbi viidud uuringute tulemusi 4 nädala kuni alla 6 aasta vanuste HIV-infektsiooniga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Dolutegraviiri farmakokineetika on sarnane tervetel ja HIV-infektsiooniga isikutel. Dolutegraviiri farmakokineetika varieeruvus on väike kuni mõõdukas. I faasi uuringutes osalenud tervetel isikutel jäi AUC ja C<sub>max</sub> uuritavate vaheline CVb% vahemikku ~20...40% ning C<sub>t</sub> vahemikku 30...65% kõikide uuringute lõikes. Dolutegraviiri farmakokineetika uuritavate vaheline varieeruvus oli suurem HIV-infektsiooniga uuritavatel kui tervetel isikutel. Uuritavatel esinev individuaalne varieeruvus (CVw%) on väiksem kui uuritavate vaheline varieeruvus.

Bioekvivalentsust ei ole üheselt tõestatud ühe 50 mg tableti ja viie 10 mg tablettide puhul. Seetõttu ei tohi 50 mg üks kord ööpäevas manustatavat annust võtta viie 10 mg tablettina.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub dolutegraviir kiiresti, keskmine T<sub>max</sub> on 2...3 tundi pärast tableti annuse manustamist.

Toit suurendas dolutegraviiri imendumise ulatust ja aeglustas imendumise kiirust. Dolutegraviiri biosaadavus sõltub toidu koostisest: väikese, keskmise ja suure rasvasisaldusega eine toimel suurenes dolutegraviiri AUC<sub>(0-∞)</sub> vastavalt 33%, 41% ja 66% ning C<sub>max</sub> 46%, 52% ja 67%, T<sub>max</sub> pikenes 3, 4 ja 5 tunnini tühja kõhuga manustamisel täheldatud 2 tunniga võrreldes. Kirjeldatud tõusud võivad olla kliiniliselt olulised teatud integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse korral. Seetõttu on soovitatav patsientidel, kelle HIV on resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, võtta ravimit koos toiduga (vt lõik 4.2).

Dolutegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

### Jaotumine

*In vitro* andmete põhjal seondub dolutegraviir ulatuslikult (>99%) inimese plasmavalkudega. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on HIV-infektsiooniga patsientidel näiline jaotusruumala 17...20 l. Dolutegraviiri seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Radioaktiivselt märgistatud ravimi kontsentratsiooni suhe täisveres ja plasmas oli keskmiselt 0,441...0,535, mis näitab minimaalset seonduvust vere rakuliste komponentidega. Dolutegraviiri seondumata fraktsioon plasmas suureneb seerumi albumiini madala taseme (<35 g/l) juures, mida täheldati keskmise maksakahjustusega uuritavatel.

Dolutegraviiri leidub tserebrospinaalvedelikus. 13-l varem ravi mittesaanud isikul, kes said püsiannuses dolutegraviiri koos abakaviiri/lamivudiiniga, oli dolutegraviiri keskmine kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 18 ng/ml (võrreldav seundumata ravimi plasmakontsentratsiooniga ja suurem kui IC50).

Dolutegraviiri leidub naiste ja meeste genitaaltraktis. AUC emakakaela/tupe sekreedis, emakakaela kudedes ja tupe kudedes moodustas 6...10% tasakaaluseisundi plasma AUC-st. AUC spermas moodustas 7% ja pärasoole kudedes 17% tasakaaluseisundi plasma AUC-st.

#### Biotransformatsioon

Dolutegraviir metaboliseerub peamiselt glükuronidatsiooni teel UGT1A1 ja vähesel määral CYP3A kaudu. Dolutegraviir on valdav ringlev komponent plasmas; muutumatul kujul toimeaine eritumine neerude kaudu on vähene (<1% annusest). 53% suukaudsest koguanusest eritub muutumatul kujul roojaga. Ei ole teada, kas kõik või osa sellest on tingitud imendumata toimeainest või glükuronidaat-konjugaadi eritumisest sapiga; viimane võib edasi laguneda ja moodustada lähteühendi soolevalendikus. 32% suukaudsest koguanusest eritub uriiniga dolutegraviiri glükuroniideetri (18,9% koguanusest), N-dealküülmetaboliidi (3,6% koguanusest) ja oksüdatsioonil moodustuva metaboliidina (3,0% koguanusest).

#### Ravimite koostoimed

*In vitro* puudus dolutegraviiril otsene või ilmses nõrk (IC50>50 µM) tsütokroom P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ensüüme, uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT)1A1 või UGT2B7 või transportereid Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 või MRP4 inhibeeriv toime. *In vitro* ei indutseerinud dolutegraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Nende andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet põhiliste ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (vt lõik 4.5).

Dolutegraviir ei olnud substraadiks *in vitro* tingimustes järgmistele inimese transporteritele: OATP 1B1, OATP 1B3 või OCT 1.

#### Eritumine

Dolutegraviiri terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 14 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on oraalne kliirens (CL/F) HIV-infektsiooniga patsientidel ligikaudu 1 l/h.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Dolutegraviiri farmakokineetika lineaarsus sõltub annusest ja ravimvormist. Pärast tableti suukaudset manustamist oli dolutegraviiri farmakokineetika üldiselt mittelineaarne, kus ekspositsioon plasmas suurenes vähem kui proportsionaalselt annustevahemikus 2...100 mg; siiski tundub tableti kasutamisel dolutegraviiri ekspositsiooni suurenemine olevat proportsionaalne annustevahemikus 25...50 mg. 50 mg manustamisel kaks korda ööpäevas ravimi ekspositsioon 24 tunni jooksul peaaegu kahekordistus võrreldes 50 mg manustamisega üks kord päevas.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Randomiseeritud erinevate annuste uuringus (ING11521) avaldus dolutegraviiri monoterapiat saanud HIV-1 infektsiooniga isikutel kiire ja annusest sõltuv viirusvastane toime HIV-1 RNA keskmise langusega 2,5 log<sub>10</sub> 11. päeval 50 mg annuse kasutamisel. Viirusvastane toime püsis 3...4 päeva pärast viimase annuse manustamist 50 mg rühmas.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine, mis kasutab kliinilistes uuringutes integraasi inhibiitorite suhtes resistentsetel patsientidel saadud andmeid, näitab, et annuse suurendamisel 50 mg-lt kaks korda ööpäevas 100 mg-ni kaks korda ööpäevas võib suurenedada dolutegraviiri efektiivsus integraasi inhibiitorite suhtes resistentsetel patsientidel, kellel on kauglearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused piiratud. Prognoositi ravile reageerinute (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) osakaalu suurenemist 24. nädalal ligikaudu 4...18% uuritavate seas, kellel on Q148 + ≥2 sekundaarset mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Kuigi neid simuleeritud tulemusi ei ole kinnitatud kliinilistes uuringutes, võib selle suure annuse kasutamist kaaluda Q148 + ≥2 sekundaarse mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I esinemise korral patsientidel, kellel on kauglearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused üldiselt piiratud.

Puuduvad kliinilised andmed kaks korda ööpäevas manustatava 100 mg annuse ohutuse või efektiivsuse kohta. Atasanaviiriga koosmanustamisel suureneb oluliselt dolutegraviiri ekspositsioon ja seda ei tohi kasutada kombinatsioonis suure annusega, kuna sellest tuleneva dolutegraviiri ekspositsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud.

### Patsientide erigrupid

#### Lapsed

Dolotegraviiri farmakokineetika 10-l varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 infektsiooniga noorukil (vanuses 12 kuni <18 aastat) näitas, et Tivicay 50 mg üks kord ööpäevas suukaudse manustamise järgselt oli dolutegraviiri ekspositsioon võrreldav Tivicay'd 50 mg üks kord ööpäevas suu kaudu manustanud täiskasvanutel täheldatuga. Farmakokineetikat hinnati 11-16...12-aastaselt lapsel ja ilmnes, et 25 mg üks kord ööpäevas vähemalt 20 kg kaaluvatel patsientidel ja 35 mg üks kord ööpäevas vähemalt 30 kg kaaluvatel patsientidel viis täiskasvanutel täheldatuga võrreldava dolutegraviiri ekspositsiooni saavutamiseni. Lisaks näitasid populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni analüüsid, et Tivicay tablettide annustamine kehakaalu põhjal (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) vähemalt 6-aastastel ja vähemalt 15 kg kaaluvatel lastel viib täiskasvanutel (50 mg) täheldatuga sarnase ekspositsiooni saavutamiseni, kus madalaim kaaluvahemik 15...<20 kg vastab 20 mg-le ööpäevas.

#### Eakad

Dolotegraviiri populatsiooni farmakokineetiline analüüs HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutelt saadud andmetega näitas, et vanusel puudus kliiniliselt oluline toime dolutegraviiri ekspositsioonile.

Üle 65-aastastelt inimestelt saadud andmeid dolutegraviiri farmakokineetika kohta on vähesel hulgal.

#### Neerukahjustus

Muutumatul kujul toimeaine renaalne kliirens on dolutegraviiri vähetähtis eliminatsioonitee. Dolutegraviiri farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega patsientide (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ja sobivate tervete kontrollisikute osalusel. Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes dolutegraviiri ekspositsioon ligikaudu 40%. Languse mehhanism on teadmata. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole Tivicay kasutamist uuritud.

#### Maksakahjustus

Dolutegraviiri metabolism ja eliminatsioon toimuvad peamiselt maksa kaudu. Dolutegraviiri ühekordne 50 mg annus manustati 8-le mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh aste B) patsiendile ja 8-le sobivale tervele täiskasvanud kontrollisikule. Samal ajal kui dolutegraviiri üldkontsentratsioon plasmas oli sarnane, täheldati mõõduka maksakahjustusega patsientidel seundumata dolutegraviiri ekspositsiooni suurenemist 1,5 kuni 2 korda tervete kontrollisikutega võrreldes. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustuse mõju Tivicay farmakokineetikale ei ole uuritud.

#### Ravimeid metaboliseerivate ensüümide polümorfism

Puuduvad tõendid selle kohta, et ravimeid metaboliseerivate ensüümide sageli esinev polümorfism muudaks kliiniliselt olulisel määral dolutegraviiri farmakokineetikat. Metaanalüüsi põhjal, milleks kasutati kliinilistes uuringutes tervetelt isikutelt kogutud farmakogenoomika proove, oli dolutegraviiri metabolismi langusega seotud UGT1A1 genotüüpidega isikutel (n=7) 32% väiksem dolutegraviiri kliirens ja 46% suurem AUC kui isikutel, kellel esinevad genotüübid on seotud normaalse UGT1A1 kaudu toimuva metabolismiga (n=41).

#### Sugu

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kombineeritud farmakokineetiliste andmetega IIb ja III faasi täiskasvanute uuringutest näitavad, et sool puudub kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri ekspositsioonile.

#### Rass

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kombineeritud farmakokineetiliste andmetega IIb ja III faasi täiskasvanute uuringutest näitavad, et rassist puudub kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri ekspositsioonile. Dolutegraviiri farmakokineetika pärast ühekordse annuse suukaudset manustamist jaapanlastele tundub olevat sarnane lääne (USA) patsientidel täheldatud näitajatega.



### B- või C-hepatiidi koinfektsioon

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et C-hepatiidi viiruse koinfektsioonil puudus kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri ekspositsioonile. B-hepatiidi koinfektsiooniga patsientide kohta saadud andmeid on piiratud hulgal.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dolutegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeenne *in vitro* bakteriaalsetes testides ja imetajarakkude kultuuris ning *in vivo* näriliste mikrotoomade testis. Dolutegraviir ei olnud kartsinogeenne hiirte ja rottidega läbi viidud pikaajalistes uuringutes.

Dolutegraviir ei mõjutanud isaste või emaste rottide fertiilsust annuste kuni 1000 mg/kg/ööpäevas puhul, mis on suurim testitud annus (24 kordne inimesel 50 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel).

Dolutegraviiri suukaudne manustamine tiinetele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas 6.-17. gestatsioonipäevani ei olnud toksiline emasloomale ega põhjustanud arengutoksilisust või teratogeensust (27 kordne inimesel 50 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel).

Dolutegraviiri suukaudne manustamine tiinetele küülikutele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas 6.-18. gestatsioonipäevani ei põhjustanud arengutoksilisust ega teratogeensust (0,40 kordne inimesel 50 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel). Küülikutel täheldati 1000 mg/kg manustamisel (0,40 kordne inimesel 50 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel) toksilist toimet emasloomale (vähenenud toidu tarbimine, harv roojamine/urineerimine või selle puudumine, kaaluibe pärssimine).

Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel viis dolutegraviiri manustamine kahe võõrutamiseelse surmani 75 mg/kg ööpäevas manustamisel. Võõrutamiseelse raviperioodi jooksul vähenes selles rühmas keskmine kaaluüve, mis jäi emastel loomadepüsima kogu uuringu vältel võõrutamisjärgsel perioodil. Selle annuse kasutamisel oli dolutegraviiri süsteemne ekspositsioon (AUC põhjal) ligikaudu 17...20 korda suurem kui lastel soovitatava annuse manustamise järgselt. Noorloomadel ei tuvastatud uusi sihtorganeid võrreldes täiskasvanud loomadega. Rottidega läbi viidud pre-/postnataalse arengu uuringus täheldati arenevate järglaste kehakaalu vähenemist laktatsiooni ajal emasloomale toksilise annuse manustamisel (ligikaudu 27 korda suurem maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel inimesel saavutatavast ekspositsioonist).

Dolutegraviiri suurte annuste pikaajalise igapäevase kasutamise toimet on hinnatud suukaudsete annuste korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (kuni 26 nädalat) ja ahvidel (kuni 38 nädalat). Dolutegraviiri esmane toime oli seedetrakti talumatus või ärritus rottidel ja ahvidel annuste juures, mille puhul saavutatakse süsteemne ekspositsioon, mis on vastavalt ligikaudu 21 ja 0,82 kordne 50 mg kaks korda ööpäevas manustamisel inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel. Kuna seedetrakti talumatus arvatakse olevat tingitud toimeaine paiksest toimest, on sobiv selle toksilise toime ohutuspäire määrata mg/kg või mg/m<sup>2</sup> baasil. Seedetrakti talumatus tekkis ahvidel inimese mg/kg baasil ekvivalentsest annusest (50 kg kaaluv inimene, kes manustab 50 mg kaks korda päevas) 15 korda suuremate ja inimese mg/m<sup>2</sup> baasil ekvivalentsest annusest 5 korda suuremate annuste kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mannitool (E421)  
Mikrokristalliline tselluloos  
Povidoon K29/32  
Naatriumtärklisglükolaat  
Naatriumstearüülfumaraat

#### Tableti kate

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172) (25 mg ja 50 mg tablettidel)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
5 aastat

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
4 aastat

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

Tivicay 25 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE (suure tihedusega polüetüleenist) pudelid, mis on suletud lastekindla polüpropüleenist keeratava korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutusega suletud polüetüleenkattega. Pudelid on 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Iga pudel sisaldab kuivatusaine pakikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. jaanuar 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura 3,  
09400 Aranda de Duero,  
Burgos  
Hispaania  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola.

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõtte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutegraviir

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 10 mg dolutegraviirile

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

#### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tivicay 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 10 mg tabletid  
dolutegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 10 mg dolutegraviirile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 25 mg dolutegraviirile

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tivicay 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 25 mg tabletid  
dolutegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 25 mg dolutegraviirile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tivicay 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 50 mg tabletid  
dolutegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
dolutegraviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tivicay ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tivicay võtmist
3. Kuidas Tivicay'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tivicay'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Tivicay ja milleks seda kasutatakse

Tivicay sisaldab toimeainena dolutegraviiri. Dolutegraviir kuulub retroviirusvastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INId)*.

Tivicay'd kasutatakse **HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) nakkuse** raviks täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel, kes kaaluvad vähemalt 15 kg.

Tivicay ei ravi HIV-nakkusest terveks; see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab selle taseme madala. Selle tulemusena suureneb ka CD4 rakkude arv veres. CD4 rakud on sellist tüüpi valgeverelibled, mis aitavad organismil nakkuse vastu võidelda.

Kõik ei reageeri Tivicay-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust.

Tivicay'd kasutatakse alati kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (*kombinatsioonravi*). HIV-nakkuse ohjamiseks ja haiguse süvenemise peatamiseks tuleb kõiki teile määratud ravimeid võtta seni, kuni arst soovib teil mõne ravimi võtmise lõpetada.

#### 2. Mida on vaja teada enne Tivicay võtmist

##### Ärge võtke Tivicay'd:

- kui olete dolutegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
  - kui te võtate ühte teist ravimit, mida nimetatakse dofetiliidiks (südamehaiguste ravim).
- Kui arvate, et midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

### Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud seisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- infektsioonide ja põletiku sümptomid
- liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Tivicay võtmise ajal tähelepanu pöörata.

→ **Lugege teavet „Muud võimalikud kõrvaltoimed“ käesoleva infolehe lõigus 4.**

### Kaitske teisi inimesi

HIV-nakkus levib seksuaalse kontakti kaudu nakatunud isikuga või kandub üle nakatunud verega (näiteks süstlanõelu jagades). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

## Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 6-aastastele lastele, alla 15 kg kehakaaluga lastele või lastele, kelle HIV-nakkus on resistentne teiste Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes. Tivicay kasutamist alla 6-aastastel või alla 15 kg kaaluvatel lastel ei ole veel uuritud.

## Muud ravimid ja Tivicay

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Tivicay'd koos järgmise ravimiga:

- dofetiliid, mida kasutatakse **südamehaiguste** raviks

Mõned ravimid võivad mõjutada Tivicay toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Tivicay võib samuti mõjutada teatud teiste ravimite toimet.

**Teavitage oma arsti** sellest, kui võtate mõnda ravimit *järgmisest loetelust*:

- metformiin, mida kasutatakse **diabeedi** raviks
- **antatsiidideks** nimetatud ravimid, mida kasutatakse **seedehäirete** ja **kõrvetiste** raviks. **Ärge võtke antatsiidi** 6 tunni jooksul enne Tivicay võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Tivicay võtmist. (*Vt ka lõik 3*).
- kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid ja multivitamiinid. **Ärge võtke kaltsiumipreparaati, rauapreparaati või multivitamiini** 6 tunni jooksul enne Tivicay võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Tivicay võtmist. (*Vt ka lõik 3*).
- etraviriin, efavirens, fosamprenaviir/ritonaviir, nevirapiin või tipranaviir/ritonaviir, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste **bakteriaalsete infektsioonide** raviks
- fenütoiin ja fenobarbitaal, mis on **epilepsiaravimid**
- okskarbasepiin ja karbamasepiin, mida kasutatakse **epilepsia** või **bipolaarse häire** raviks
- **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*), mis on taimne preparaat **depressiooni** raviks

→ Kui te võtate mõnda neist ravimitest, **teavitage oma arsti või apteekrit**. Teie arst võib otsustada, et kohandab teie annust või et vajate täiendavat kontrolli.

## Rasedus

Kui te olete rase, rasedute või kavatsete raseduda:

→ **Rääkige oma arstiga** Tivicay võtmisega seotud võimalikest ohtudest ja kasust.

## Imetamine

**HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita**, sest HIV võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni.

**Ei ole teada**, kas Tivicay koostisosad võivad erituda rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada:

→ **Pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tivicay võib põhjustada peeringlust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

→ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas Tivicay teile mõjub.

### **3. Kuidas Tivicay'd võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Tavaline annus on üks 50 mg tablett **üks kord ööpäevas**; kui te kasutate teatud **teisi ravimeid** (vt lõik 2 selles infolehes), on annus üks 50 mg tablett **kaks korda ööpäevas**; või
- **HIV raviks, mis on resistentne** Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes, on Tivicay tavaline annus üks 50 mg tablett **kaks korda ööpäevas**.

Arst otsustab, milline Tivicay annus on teile õige.

Neelake tablett koos vedelikuga. Tivicay'd võib võtta koos toiduga või ilma. Kui Tivicay'd võetakse kaks korda ööpäevas, võib arst soovitada, et võtaksite ravimit koos toiduga.

50 mg annus tuleb võtta ühe 50 mg tabletina. Seda ei tohi võtta viie 10 mg tabletina.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Lapsed ja noorukid kehakaaluga vähemalt 40 kg võivad võtta täiskasvanu annuse, milleks on üks tablett (50 mg) üks kord ööpäevas. Tivicay'd ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, kelle **HIV-nakkus on resistentne** teiste Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes.

6...12-aastastele lastele määrab Tivicay õige annuse arst sõltuvalt lapse kehakaalust.

### Antatsiidid

Antatsiidid, mida kasutatakse seedehäirete ja kõrvetiste raviks, võivad takistada Tivicay imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Ärge võtke antatsiidi 6 tunni jooksul enne Tivicay võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Tivicay võtmist. Teisi mao happesust langetavaid ravimeid (nagu ranitidiin ja omeprasool) võib Tivicay'ga samaaegselt manustada.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet mao happesust langetavate ravimite kasutamise kohta koos Tivicay'ga.

### Kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid või multivitamiinid

Kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid või multivitamiinid võivad takistada Tivicay imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Ärge võtke kaltsiumipreparaate, rauapreparaate ega multivitamiini 6 tunni jooksul enne Tivicay võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Tivicay võtmist.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet kaltsiumipreparaatide, rauapreparaatide või multivitamiinide kasutamise kohta koos Tivicay'ga.

### **Kui te võtate Tivicay'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate liiga palju Tivicay tablette, **võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga.**

Võimalusel näidake neile Tivicay pakendit.

### **Kui te unustate Tivicay'd võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see niipea kui meelde tuleb. Ent kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 4 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.

→ **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

## Ärge lõpetage Tivicay võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Võtke Tivicay'd senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te saate HIV-nakkuse ravi, võib olla raske öelda, kas mingi sümptomi näol on tegemist Tivicay või teiste kasutatavate ravimite kõrvaltoimega või HIV-nakkuse enda ilminguga. **Seega on väga tähtis rääkida arstile kõikidest tervisliku seisundi muutustest.**

### Allergilised reaktsioonid

Neid esineb Tivicay'd võtvatel inimestel aeg-ajalt. Nähtudeks on:

- nahalööve
- kõrge kehatemperatuur (palavik)
- energiapuudus (väsimus)
- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust
- lihas- või liigesvalu.

→ **Pöörduge otsekohe arsti poole.** Arst võib otsustada, et teeb analüüsid teie maksa- ja neerutalitluse või verepildi kontrollimiseks ning võib öelda, et lõpetaksite Tivicay võtmise.

### Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel kümnest:**

- peavalu
- kõhulahtisus
- iiveldus.

### Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest:**

- lööve
- sügelus
- oksendamine
- kõhuvalu
- ebamugavustunne kõhupiirkonnas
- unetus
- pearinglus
- ebatavalised unenäod
- depressioon (sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne)
- ärevus
- energiapuudus (väsimus)
- kõhupuhitus (kõhugaasid)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- lihasensüümi (*kreatiinfosfokinaasi*) aktiivsuse tõus.

### Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime

See võib tekkida **kuni ühel inimesel sajast:**

- maksapõletik (*hepatiit*)
- enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme)
- liigesvalu
- lihasvalu



Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime:

→ **pidage nõu oma arstiga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

HIV kombinatsioonravi saavalatel inimestel võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed.

#### **Infektsiooni- ja põletikunähud**

Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Need infektsioonid võivad olla olnud varjatud ja nõrk immuunsüsteem ei ole neid avastanud enne ravi alustamist. Kui aga alustatakse ravi, muutub immuunsüsteem tugevamaks ning võib võidelda infektsioonidega, mis võib omakorda põhjustada infektsiooni- või põletikunähtusid. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** ja mõned järgnevalt loetletud nähud:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem tugevamaks muutudes rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomid võivad olla järgmised:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus) või värinad
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole.

**Kui teil tekivad infektsiooni või põletiku sümptomid** või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

→ **Rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

#### **Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid**

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavalatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib suurema tõenäosusega tekkida patsientidel:

- kui nad on kombinatsioonravi saanud pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarvitavad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

**Osteonekroosi sümptomid on:**

- liigesjäikus
- liigesvalud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

→ **Rääkige oma arstiga.**

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Tivicay'd säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP).

#### Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

#### Tivicay 25 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Tivicay sisaldab**

- Toimeaine on dolutegraviir. Üks tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 10 mg, 25 mg või 50 mg dolutegraviirile.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos, povidoon, naatriumtärklisglükolaat, naatriumstearüülfumaraat, polüvinüülalkohol-osaliselt hüdrolüüsitud, titaandioksiid (E171), makrogool, talk ning 25 mg ja 50 mg tablettidel kollane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Tivicay välja näeb ja pakendi sisu**

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV 572“ ja teisel „10“. Pudel sisaldab niiskuse sidumiseks kuivatusaine pakikest. Pärast pudeli avamist jätke see pudelisse, ärge eemaldage seda.

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV 572“ ja teisel „25“.

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV 572“ ja teisel „50“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on pudelites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis saadaval.

### **Müügiloa hoidja**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik.

### **Tootja**

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Hispaania  
või  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**  
GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**  
GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

**Deutschland**  
ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[vii.med.info@viihealthcare.com](mailto:vii.med.info@viihealthcare.com)

**Eesti**  
GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**France**  
ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**Hrvatska**  
GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

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

**Magyarország**  
GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**  
GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
[firmapost@gsk.no](mailto:firmapost@gsk.no)

**Österreich**  
GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
[at.info@gsk.com](mailto: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  
[vii.vi.pt@viihealthcare.com](mailto:vii.vi.pt@viihealthcare.com)

**România**  
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**  
GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Slovenská republika**  
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[repcia.sk@gsk.com](mailto:repcia.sk@gsk.com)

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.