

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tivicay 10 mg tabletki powlekane  
Tivicay 25 mg tabletki powlekane  
Tivicay 50 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Tivicay 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 10 mg dolutegrawiru.

### Tivicay 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 25 mg dolutegrawiru.

### Tivicay 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki 10 mg zawiera 1 mg sodu.  
Każda tabletki 25 mg zawiera 2 mg sodu.  
Każda tabletki 50 mg zawiera 4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

### Tivicay 10 mg tabletki powlekane

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 6 mm, z wytłoczonym napisem „SV 572” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

### Tivicay 25 mg tabletki powlekane

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 7 mm, z wytłoczonym napisem „SV 572” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

### Tivicay 50 mg tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 9 mm, z wytłoczonym napisem „SV 572” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tivicay jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Tivicay powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

### Dawkowanie

#### *Osoby dorosłe*

*Pacjenci zakażeni HIV-1 bez udokumentowanej lub podejrzewanej klinicznie oporności na inhibitory integrazy*

Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg (jedna tabletki) doustnie raz na dobę.

Jeśli w tej populacji pacjentów dolutegrawir stosuje się jednocześnie z niektórymi innymi lekami (np. efawirenzem, newirapiną, typranawirem z rytonawirem, lub ryfampicyną), należy podawać go dwa razy na dobę. Patrz punkt 4.5.

*Pacjenci zakażeni HIV-1 wykazującym oporność na inhibitory integrazy (udokumentowaną lub podejrzewaną klinicznie)*

Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę.

W razie stwierdzenia udokumentowanej oporności obejmującej mutację Q148 z  $\geq 2$  mutacjami wtórnymi z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, na podstawie modelowania można rozważyć zwiększenie dawki u pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia (mniej niż 2 substancje czynne) spowodowanymi zaawansowaną opornością wielolekową (patrz punkt 5.2).

Decyzję o zastosowaniu dolutegrawiru u takich pacjentów należy podjąć na podstawie wzorca oporności na inhibitory integrazy (patrz punkt 5.1).

#### *Młodzież w wieku 12 lat i więcej*

U młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg) z zakażeniem HIV-1, bez oporności na inhibitory integrazy, zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku występowania oporności na inhibitory integrazy, dostępne dane są niewystarczające do tego, aby zalecić dawkę dolutegrawiru u młodzieży.

#### *Dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat*

U pacjentów zakażonych HIV-1, bez oporności na inhibitory integrazy, zalecana dawka dolutegrawiru u dzieci (w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała co najmniej 15 kg) ustalana jest na podstawie masy ciała dziecka. W przypadku występowania oporności na inhibitory integrazy, dostępne dane są niewystarczające do tego, aby zalecić dawkę dolutegrawiru u dzieci.

Zalecenia dotyczące dawkowania na podstawie masy ciała przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci**

Masa ciała (kg)	Dawka
15 do mniej niż 20	20 mg raz na dobę (przyjmowane jako dwie tabletki 10 mg)
20 do mniej niż 30	25 mg raz na dobę
30 do mniej niż 40	35 mg raz na dobę (przyjmowane jako jedna tabletki 25 mg i jedna tabletki 10 mg)
40 lub więcej	50 mg raz na dobę

Należy stosować się do specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania tabletek o mocy 10 mg przedstawionych w Tabeli 1. Z tego względu jednorazowa dawka dobową 50 mg nie powinna być podawana jako pięć tabletek 10 mg (patrz punkt 5.2).

### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki produktu Tivicay, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, chyba że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostępne dane na temat stosowania dolutegrawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma danych wskazujących na to, aby u pacjentów w podeszłym wieku konieczne było zastosowanie innej dawki niż u młodszych pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi (CrCl <30 ml/min, niepoddawani dializom) zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów dializowanych, choć nie przewiduje się różnic farmakokinetycznych w tej populacji (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B w skali Child-Pugh). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w skali Child-Pugh); dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania dolutegrawiru u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dolutegrawiru u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg. W przypadku występowania oporności na inhibitory integrazy dostępne dane są niewystarczające do tego, aby zalecić dawkę dolutegrawiru u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Tivicay można przyjmować podczas posiłków lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, produkt Tivicay najlepiej przyjmować podczas posiłków, w celu zwiększenia ekspozycji (zwłaszcza u pacjentów z mutacjami Q148) (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Tivicay nie wolno stosować jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami białek transportujących kationy organiczne 2 (OCT2), w tym między innymi z famprydyną (zwaną również dalfamprydyną, patrz punkt 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

### Istotne kwestie związane z opornością na inhibitory integrazy

Podjmując decyzję o zastosowaniu dolutegrawiru w przypadku oporności na leki z grupy inhibitorów

integrazy należy uwzględnić fakt, iż aktywność dolutegrawiru jest znacznie słabsza wobec szczepów wirusa z mutacją Q148 + ≥2 mutacjami wtórnymi z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (patrz punkt 5.1). Nie jest pewne, w jakim stopniu dolutegrawir zapewnia dodatkową skuteczność w przypadku występowania takiej oporności na inhibitory integrazy (patrz punkt 5.2).

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu dolutegrawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości, które charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi, a czasem zaburzeniami narządowymi, w tym ciężkimi reakcjami dotyczącymi wątroby. Należy niezwłocznie przerwać stosowanie dolutegrawiru oraz innych podejrzanych produktów leczniczych, jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości (w tym między innymi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszy zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, złe ogólne samopoczucie, uczucie zmęczenia, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny. Opóźnienie zaprzestania leczenia dolutegrawirem lub innymi substancjami podejrzewanymi o wywołanie reakcji nadwrażliwości po jej wystąpieniu może powodować wystąpienie reakcji alergicznej zagrażającej życiu.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane przez wirus cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywoływane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego należy zdiagnozować i w razie konieczności rozpocząć leczenie. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i te zdarzenia mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

U niektórych pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu leczenia dolutegrawirem obserwowano podwyższenie wyników badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C zaleca się monitorowanie wyników badań biochemicznych wątroby. Należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie lub kontynuowanie skutecznego leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zgodnie z odpowiednimi wytycznymi) w przypadku rozpoczynaniu leczenia dolutegrawirem u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.8).

### Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że dolutegrawir ani jakiegokolwiek inne leczenie przeciwretrowirusowe nie eliminuje zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

### Interakcje pomiędzy lekami

W przypadku oporności na inhibitory integrazy należy unikać czynników, które zmniejszają ekspozycję na dolutegrawir. Dotyczy to również podawania jednocześnie z produktami leczniczymi, które powodują zmniejszenie ekspozycji na dolutegrawir (np. lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi magnez i (lub) glin, suplementami żelaza i wapnia, preparatami wielowitaminowymi i środkami indukującymi, etrawiryną (bez wzmacnianych inhibitorów proteazy), typranawirem z rytonawirem, ryfampicyną, preparatami z ziela dziurawca zwyczajnego oraz niektórymi przeciwpadaczkowymi

produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Dolutegrawir zwiększa stężenie metforminy. W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania lub zaprzestawania jednoczesnego podawania metforminy z dolutegrawirem (patrz punkt 4.5). Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego istotne jest kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego z dolutegrawirem. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (stopień 3a, klirens kreatyniny [CrCL] 45-59 ml/min) i zalecana jest ostrożność. Należy rozważyć zmniejszenie dawki metforminy.

### Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bifosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu leczeniu CART. Należy zalecić pacjentom, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Lamiwudyna i dolutegrawir

Dwulekowy schemat leczenia obejmujący stosowanie dolutegrawiru w dawce 50 mg raz na dobę i lamiwudyny w dawce 300 mg raz na dobę badano w dwóch dużych, randomizowanych i przeprowadzonych metodą ślepej próby badaniach GEMINI-1 i GEMINI-2 (patrz punkt 5.1). Ten schemat leczenia jest odpowiedni wyłącznie w leczeniu zakażenia HIV-1 bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy lub na lamiwudynę.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych leków na farmakokinetykę dolutegrawiru

Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy unikać jakichkolwiek czynników, które zmniejszają ekspozycję na dolutegrawir.

Dolutegrawir jest eliminowany głównie poprzez metabolizm z udziałem UGT1A1. Dolutegrawir jest także substratem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp i BCRP, dlatego produkty lecznicze, które indukują te enzymy, mogą zmniejszać stężenie dolutegrawiru w osoczu i osłabiać działanie terapeutyczne dolutegrawiru (patrz Tabela 2). Równoczesne stosowanie dolutegrawiru oraz innych produktów leczniczych, które hamują te enzymy, może powodować zwiększenie stężenia dolutegrawiru w osoczu (patrz Tabela 2).

Wchłanianie dolutegrawiru zmniejsza się po zastosowaniu niektórych leków zmniejszających kwaśność soku żołądkowego (patrz Tabela 2).

### Wpływ dolutegrawiru na farmakokinetykę innych leków

W warunkach *in vivo* dolutegrawir nie miał wpływu na midazolam. Na podstawie danych *in vivo* i (lub) *in vitro* nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są

substratami jakiegokolwiek istotnego enzymu lub białka transportującego, takiego jak CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (więcej informacji, patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamuje nerkowy transporter kationów organicznych 2 (OCT2) i transporter usuwania wielu leków i toksyn (MATE) 1. W warunkach *in vivo* u pacjentów obserwowano zmniejszenie klirensu kreatyniny o 10–14% (frakcja wydzielnicza jest zależna od transportu przez OCT2 i MATE-1). W warunkach *in vivo* dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od OCT2 i (lub) MATE-1 (np. famprydyny [zwanej również dalfamprydyną], metforminy) (patrz Tabela 2).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował białka transportujące wychwyty nerkowego, białko transportujące anionów organicznych (OAT1) i OAT3. Ze względu na niewystępowanie w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę tenofowiru, który jest substratem OAT, hamowanie OAT1 w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne. Nie badano hamowania OAT3 w warunkach *in vivo*. Dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od OAT3.

W Tabeli 2 przedstawiono potwierdzone i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi.

#### Tabela interakcji

W Tabeli 2 wymieniono interakcje między dolutegrawirem i podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie oznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C<sub>max</sub>”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „C<sub>τ</sub>”).

**Tabela 2: Interakcje pomiędzy lekami**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcja Średnia geometryczna zmian (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<b>Leki przeciw wirusowi HIV-1</b>		
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
Etrawiryna (bez wzmacnianych inhibitorów proteazy)	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etrawiryna ↔ (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Etrawiryna bez wzmacnianych inhibitorów proteazy zmniejszała stężenie dolutegrawiru w osoczu. Zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych pacjentów otrzymujących etrawirynę bez wzmacnianych inhibitorów proteazy wynosi 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. Dolutegrawiru nie należy stosować z etrawiryną bez jednoczesnego podawania atazanawiru i rytonawiru, darunawiru i rytonawiru lub lopinawiru i rytonawiru u pacjentów z opornością na inhibitory integrazy (INI) (patrz dalszy ciąg w tabeli poniżej).
Lopinawir i rytonawir + etrawiryna	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  LPV ↔ RTV ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Darunawir i rytonawir + etrawiryna	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

	DRV ↔ RTV ↔	
Efawirenz	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efawirenz ↔ (historyczne grupy kontrolne) (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenz zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych skojarzeń leków, które nie zawierają efawirenz (patrz punkt 4.4).
Newirapina	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewiduje się podobne zmniejszenie ekspozycji jak w przypadku efawirenz, z powodu indukcji)	Podczas jednoczesnego stosowania newirapiny zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych skojarzeń leków, które nie zawierają newirapiny (patrz punkt 4.4).
Rilpiwiryna	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpiwiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
Tenofowir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofowir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Inhibitory proteazy</i>		
Atazanawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanawir ↔ (historyczne grupy kontrolne) (hamowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.  Nie należy stosować dawek produktu Tivicay większych niż 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem (patrz punkt 5.2) ze względu na brak danych.
Atazanawir i rytonawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanawir ↔ Rytonawir ↔ (hamowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.  Nie należy stosować dawek produktu Tivicay większych niż 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem (patrz punkt 5.2) ze względu na brak danych.
Typranawir i	Dolutegrawir ↓	W przypadku jednoczesnego stosowania



rytonawir (TPV+RTV)	AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76% (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	typranawiru i rytonawiru, zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir i rytonawir (FPV+RTV)	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49% (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Jeżeli nie występuje oporność na leki z grupy inhibitorów integrazy, nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych skojarzeń leków, które nie zawierają fosamprenawiru i rytonawiru.
Darunawir i rytonawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Lopinawir i rytonawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Inne leki przeciwwirusowe</b>		
Daklataswir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daklataswir ↔	Daklataswir nie zmienia stężenia dolutegrawiru w osoczu w zakresie znaczącym klinicznie. Dolutegrawir nie zmienia stężenia daklataswiru w osoczu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Inne leki</b>		
<i>Leki blokujące kanały potasowe</i>		
Famprydyna (zwana także dalfamprydyną)	Famprydyna ↑	Jednoczesne stosowanie z dolutegrawirem może wywoływać drgawki spowodowane zwiększeniem stężenia famprydyny w osoczu wynikającym z hamowania OCT2; jednoczesne stosowanie nie było badane. Stosowanie famprydyny jednocześnie z dolutegrawirem jest przeciwwskazane.
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Karbamazepina	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z karbamazepiną. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. U pacjentów z opornością na INI należy w miarę możliwości stosować produkty alternatywne do karbamazepiny.
Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukowania UGT1A1 i enzymów)	Zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z tymi induktorami metabolizmu. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do

	CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. U pacjentów z opornością na INI należy zastosować inne skojarzenia leków niezawierające tych induktorów metabolizmu.
<i>Azolowe leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	Dolutegrawir ↔ (nie badano)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 nie przewiduje się dużego zwiększenia stężenia.
<i>Produkty ziołowe</i>		
Preparaty dziurawca	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukowania UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	Zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatami z ziela dziurawca zwyczajnego. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. U pacjentów z opornością na INI należy zastosować inne skojarzenia leków niezawierających preparatów z ziela dziurawca zwyczajnego.
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy i suplementy</i>		
Leki zobojętniające zawierające magnez i (lub) glin	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Leki zobojętniające sok żołądkowy, zawierające magnez i (lub) glin należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania dolutegrawiru (co najmniej 2 godziny później lub 6 godzin wcześniej).
Suplementy wapnia	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Suplementy wapnia, suplementy żelaza lub preparaty wielowitaminowe należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania dolutegrawiru (co najmniej 2 godziny później lub 6 godzin wcześniej).
Suplementy żelaza	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	
Preparaty wielowitaminowe	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	
<i>Kortykosteroidy</i>		
Prednizon	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

	$C_{max}$ ↑ 6% $C\tau$ ↑ 17%	
<i>Leki przeciwcukrzycowe</i>		
Metformina	Metformina ↑ Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg raz na dobę: Metformina AUC ↑ 79% $C_{max}$ ↑ 66% Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg dwa razy na dobę: Metformina AUC ↑ 145% $C_{max}$ ↑ 111%	W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania i zaprzestawiania jednoczesnego stosowania metforminy z dolutegrawirem. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wynikające ze zwiększonego stężenia metforminy (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwgruźlicze</i>		
Ryfampicyna	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% $C_{max}$ ↓ 43% $C\tau$ ↓ 72% (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	W przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny, jeśli nie występuje oporność na inhibitory integrazy, zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży ustalona na podstawie masy ciała dawka przeznaczona do stosowania raz na dobę powinna być przyjmowana dwa razy na dobę. Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków (patrz punkt 4.4).
Ryfabutyna	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 5% $C_{max}$ ↑ 16% $C\tau$ ↓ 30% (indukowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (EE) i norelgestromin (NGMN)	Dolutegrawir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% $C_{max}$ ↓ 1%  NGMN ↔ AUC ↓ 2% $C_{max}$ ↓ 11%	Dolutegrawir nie wykazuje wpływu farmakodynamicznego na hormon luteinizujący (LH), hormon folikulotropowy (FSH) i progesteron. Nie jest konieczne modyfikowanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ich podawania jednocześnie z dolutegrawirem.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Metadon	Dolutegrawir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% $C_{max}$ ↔ 0% $C\tau$ ↓ 1%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki żadnego z leków.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

## Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku wad cewy nerwowej związanym ze stosowaniem dolutegrawiru (patrz niżej) i rozważyć zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka wynikające z dalszego leczenia dolutegrawirem.

## Ciąża

Doświadczenie uzyskane w przeprowadzonym w Botswanie badaniu obserwacyjnym przebiegu ciąż u ludzi wskazuje na niewielkie zwiększenie częstości występowania wad cewy nerwowej; 7 przypadków na 3 591 urodzeń (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) u matek stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia zawierający dolutegrawir w porównaniu do 21 przypadków na 19 361 urodzeń (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) u kobiet stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia niezawierający dolutegrawiru.

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji mieści się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1 000 żywych urodzeń (0,05-0,1%). Większość wad cewy nerwowej pojawia się w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju zarodkowego od momentu poczęcia (około 6 tygodni po ostatniej menstruacji). Jeśli ciąża zostanie potwierdzona w pierwszym trymestrze u pacjentki stosującej dolutegrawir, należy omówić z nią korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia dolutegrawirem w porównaniu ze zmianą na inny schemat leczenia przeciwretrowirusowego, biorąc pod uwagę wiek ciążowy i krytyczny okres rozwoju wad cewy nerwowej.

Analiza danych zebranych w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka ciężkich wad wrodzonych u dzieci ponad 600 kobiet stosujących dolutegrawir w ciąży, jednak dane te nie są obecnie wystarczające, aby ocenić ryzyko wad cewy nerwowej.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój, w tym wad cewy nerwowej (patrz punkt 5.3). Wykazano, że dolutegrawir przenika przez łożysko u zwierząt.

Ponad 1 000 przypadków narażenia na działanie dolutegrawir w drugim i trzecim trymestrze ciąży wskazuje na brak dowodów na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płód czy noworodka. Dolutegrawir można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

## Karmienie piersią

Dolutegrawir przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Dane dotyczące wpływu dolutegrawiru na noworodki i niemowlęta są niewystarczające.

Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły swoich dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV.

## Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu dolutegrawiru na płodność u mężczyzn lub kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na to, aby dolutegrawir miał wpływ na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia dolutegrawirem obserwowano przypadki zawrotów głowy. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy

brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych dolutegrawiru.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższym działaniem niepożądanym, zaobserwowanym u jednego pacjenta, była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi po rozpoczęciu leczenia były nudności (13%), biegunka (18%) i ból głowy (13%).

##### Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane za co najmniej potencjalnie związane ze stosowaniem dolutegrawiru wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono jako występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 3 Działania niepożądane**

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	Zespół reaktywacji immunologicznej (patrz punkt 4.4)**
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Bezsenna
	Często	Niezwykłe sny
	Często	Depresja
	Często	Lęk
	Niezbyt często	Myśli samobójcze*, próby samobójcze* *w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Nudności
	Bardzo często	Biegunka
	Często	Wymioty
	Często	Wzdęcia
	Często	Ból w nadbrzuszu
	Często	Ból brzucha
	Często	Dyskomfort w jamie brzusznej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niezbyt często	Zapalenie wątroby
	Rzadko	Ostra niewydolność wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Wysypka
	Często	Świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Niezbyt często	Ból stawów
	Niezbyt często	Ból mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	Uczucie zmęczenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
	Często	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK)

\*\*patrz niżej w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych*

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło w pierwszym tygodniu leczenia dolutegrawirem, a następnie stężenie to pozostawało stabilne przez 48 tygodni. Po 48 tygodniach leczenia średnia zmiana w odniesieniu do wartości początkowej wyniosła 9,96  $\mu\text{mol/l}$ . Zwiększenie stężenia kreatyniny było porównywalne podczas stosowania różnych zestawów podstawowych. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, ponieważ nie odzwierciedlają one zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

##### *Współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C*

Do badań fazy III mogli kwalifikować się pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że początkowe wyniki badań czynności wątroby nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy normy (GGN). Na ogół profil bezpieczeństwa u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez współistniejącego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, chociaż we wszystkich

badanych grupach odchylenia w wynikach oznaczeń AspAT i AlAT były większe w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C. U niektórych pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu stosowania dolutegrawiru obserwowano zwiększenie wyników badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej; dotyczyło to w szczególności pacjentów, u których przerwano leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonego leczenia przeciwwirusowego (cART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące lub śladowe patogeny oportunistyczne. Obserwowano również choroby autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak opisywany czas do wystąpienia takich zaburzeń jest bardziej zmienny, a te zdarzenia mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwwirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), nie stwierdzono dodatkowych rodzajów działań niepożądanych, innych niż obserwowane w populacji osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Obecne doświadczenie dotyczące przedawkowania dolutegrawiru jest ograniczone.

Ograniczone doświadczenia ze stosowaniem pojedynczych większych dawek (do 250 mg u zdrowych ochotników) nie wykazały żadnych swoistych objawów przedmiotowych ani podmiotowych poza wymienionymi jako działania niepożądane.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania dolutegrawiru. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, odpowiednio do potrzeb. Ze względu na duży stopień wiązania dolutegrawiru z białkami osocza jest mało prawdopodobne, aby mógł on być w znacznym stopniu usuwany za pomocą dializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX12

#### Mechanizm działania

Dolutegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokuje etap transferu łańcucha w procesie integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji HIV.

### Działania farmakodynamiczne

#### *Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórek*

Wartość  $IC_{50}$  dla dolutegrawiru u różnych szczepów laboratoryjnych z zastosowaniem komórek PBMC wynosiła 0,5 nM, a z zastosowaniem komórek MT-4 wartość ta pozostawała w zakresie 0,7–2 nM. Podobne wartości  $IC_{50}$  obserwowano w przypadku izolatów klinicznych bez większych różnic pomiędzy podtypami; w panelu 24 podtypów HIV-1: A, B, C, D, E, F i G oraz grupy O średnia wartość  $IC_{50}$  wynosiła 0,2 nM (zakres 0,02–2,14). Średnia wartość  $IC_{50}$  dla 3 izolatów HIV-2 wynosiła 0,18 nM (zakres 0,09–0,61).

#### *Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi*

W warunkach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznego działania dolutegrawiru i innych badanych leków przeciwretrowirusowych: stawudyny, abakawiru, efawirenu, newirapiny, lopinawiru, amprenawiru, enfuwirytu, marawiroku i raltegrawiru. Ponadto nie zaobserwowano działań antagonistycznych dolutegrawiru i adefowiru, a rybawiryne nie miała wyraźnego wpływu na aktywność dolutegrawiru.

#### *Wpływ surowicy ludzkiej*

W 100% surowicy ludzkiej średnia krotność przesunięcia białkowego wynosiła 75, co dało wartość  $IC_{90}$  skorygowaną dla białka wynoszącą 0,064 µg/ml.

### Oporność

#### *Oporność in vitro*

W celu badania ewolucji oporności w warunkach *in vitro* wykonuje się serię pasażów. W próbach z zastosowaniem szczepu laboratoryjnego HIV-1 III<sub>B</sub>, podczas pasażowania trwającego 112 dni, wywołane mutacje pojawiały się powoli, z substytucjami w pozycjach S153Y i F, w wyniku czego maksymalna krotność zmiany wrażliwości wynosiła 4 (zakres 2–4). Mutacje te nie ulegały selekcji u pacjentów leczonych dolutegrawirem w badaniach klinicznych. W przypadku użycia szczepu NL432 selekcji ulegały mutacje E92Q (FC 3) i G193E (także FC 3). Mutacja E92Q pojawiła się u pacjentów z istniejącą wcześniej opornością na raltegrawir, którzy byli następnie leczeni dolutegrawirem (jest ona wymieniona jako mutacja wtórna dla dolutegrawiru).

W dalszych doświadczeniach dotyczących selekcji z zastosowaniem izolatów klinicznych podtypu B, mutację R263K zaobserwowano we wszystkich pięciu izolatach (po 20 tygodniach i później). W izolatach podtypu C (n=2) oraz A/G (n=2) substytucja integrazy R263K pojawiła się w jednym izolacie, a G118R w dwóch izolatach. Mutację R263K zaobserwowano u dwóch pacjentów po wcześniejszym leczeniu ART, którzy nie otrzymywali uprzednio INI, z podtypami B i C, uczestniczących w programie badań klinicznych, lecz nie miała ona wpływu na wrażliwość na dolutegrawir *in vitro*. Mutacja G118R zmniejsza wrażliwość na dolutegrawir u mutantów ukierunkowanych na lokalizację (FC 10), ale nie wykryto jej u pacjentów otrzymujących dolutegrawir w programie badań fazy III.

Pierwotne mutacje powodujące oporność na raltegrawir/elwitegrawir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) nie mają wpływu na wrażliwość na dolutegrawir w warunkach *in vitro* jako pojedyncze mutacje. Gdy mutacje wymienione jako wtórne mutacje związane z inhibitorem integrazy (dotyczące raltegrawiru/elwitegrawiru) dołączono do tych mutacji pierwotnych w eksperymentach z mutantami ukierunkowanymi na lokalizację, wrażliwość na dolutegrawir pozostaje bez zmian (FC <2 w stosunku do wirusa typu dzikiego), z wyjątkiem przypadków mutacji Q148, w których obserwuje się wartość FC wynoszącą 5–10 lub większą w przypadku dołączenia skojarzeń niektórych mutacji wtórnych. Wpływ mutacji Q148 (H/R/K) oceniano również w eksperymentach z pasażowaniem mutantów ukierunkowanych na lokalizację. W seryjnych pasażach szczepu NL432, rozpoczynając od ukierunkowanych na lokalizację mutantów z mutacjami N155H lub E92Q, nie obserwowano dalszej selekcji oporności (niezmieniona



wartość FC wynosząca około 1). Natomiast rozpoczynając od mutantów z mutacją Q148H (FC 1) obserwowano różne mutacje wtórne z następczym zwiększeniem wartości FC do poziomu >10.

Nie określono klinicznie istotnej fenotypowej wartości odcięcia (FC w porównaniu z wirusem typu dzikiego); oporność genotypowa była lepszym wskaźnikiem wyniku.

Siedemset pięć wyizolowanych szczepów opornych na raltegrawir, pochodzących od pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie raltegrawirem, przeanalizowano pod względem wrażliwości na dolutegrawir. Dolutegrawir wykazywał wartość FC mniejszą lub równą 10 wobec 94% z 705 izolatów klinicznych.

#### *Oporność in vivo*

U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących dolutegrawir + 2 leki NRTI w badaniach fazy IIb i fazy III nie zaobserwowano rozwoju oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy ani na leki z grupy NRTI (n=1118, okres obserwacji 48–96 tygodni). U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną w badaniach GEMINI, do 48. tygodnia (n=716) nie zaobserwowano rozwoju oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy ani na leki z grupy NRTI.

U pacjentów po stwierdzeniu nieskuteczności wcześniej stosowanych schematów leczenia, którzy nie otrzymywali wcześniej leków z grupy inhibitorów integrazy (badanie SAILING), substytucje inhibitorów integrazy zaobserwowano u 4/354 pacjentów (okres obserwacji 48 tygodni) leczonych dolutegrawirem, który podawano w skojarzeniu ze zestawem podstawowym wybranym przez badacza (ang. *background regimen - BR*). Wśród tych czterech pacjentów, u dwóch wystąpiła unikatowa substytucja integrazy R263K, przy maksymalnej wartości FC równej 1,93, u jednego pacjenta wystąpiła polimorficzna substytucja integrazy V151V/I, przy maksymalnej wartości FC równej 0,92, a u jednego pacjenta występowały już wcześniej mutacje integrazy i przyjęto, że otrzymywali oni wcześniej inhibitory integrazy lub, że zakażenie wirusem opornym na integrasę nastąpiło na etapie przeniesienia zakażenia. Mutacja R263K pojawiała się również w warunkach *in vitro* (patrz powyżej).

W przypadku występowania oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy (w badaniu VIKING-3) następujące mutacje pojawiły się u 32 pacjentów ze zdefiniowanym w protokole niepowodzeniem wirusologicznym (ang. *protocol defined virological failure, PDVF*) do tygodnia 24. oraz z parowanymi genotypami (wszyscy leczeni dolutegrawirem 50 mg dwa razy na dobę + zoptymalizowanym schematem podstawowym): 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) oraz N155H (n=1) i E157E/Q (n=1). Oporność na inhibitory integrazy występująca po zastosowaniu leczenia pojawiała się zazwyczaj u pacjentów z mutacją Q148 w wywiadzie (w ocenie początkowej lub w danych historycznych). U pięciu kolejnych pacjentów PDVF wystąpiło pomiędzy tygodniami 24. i 48. oraz u 2 z tych 5 wystąpiły mutacje po zastosowaniu leczenia. Obserwowano następujące mutacje związane z leczeniem lub skojarzenia mutacji: L74I (n=1), N155H (n=2).

W badaniu VIKING-4 badano dolutegrawir (ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym) u pacjentów z opornością genotypową na INI podczas oceny przesiewowej u 30 pacjentów. Zaobserwowane mutacje związane z leczeniem były zgodne z tymi obserwowanymi w badaniu VIKING-3.

#### Wpływ na elektrokardiogram

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na odstęp QTc po dawkach około trzykrotnie większych niż dawka kliniczna.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Pacjenci wcześniej nieleczeni*

Ocena skuteczności dolutegrawiru u zakażonych HIV pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, jest oparta na analizie danych z 96 tygodni z dwóch randomizowanych, międzynarodowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych za pomocą aktywnego leku, badań: SPRING-2 (ING113086) i SINGLE (ING114467). Ta ocena skuteczności jest wspierana przez dane po 96 tygodniach otwartego, randomizowanego, z aktywną kontrolą, badania FLAMINGO (ING114915) i dane dodatkowe z otwartej

fazy badania SINGLE do 144 tygodni. Skuteczność dolutegrawiru w skojarzeniu z lamiwudyną u dorosłych pacjentów potwierdzono danymi dotyczącymi pierwszorzędnego punktu końcowego uzyskanymi w 48. tygodniu, pochodzącymi z dwóch identycznych, trwających 148 tygodni, randomizowanych, wieloośrodkowych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań równoważności GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543).

W badaniu SPRING-2 zrandomizowano 822 osoby dorosłe, które otrzymały co najmniej jedną dawkę dolutegrawiru 50 mg raz na dobę lub dawkę 400 mg raltegrawiru (RAL) dwa razy na dobę, w obu przypadkach w skojarzeniu z ABC/3TC lub TDF/FTC. Charakterystyka pacjentów była podobna w porównywanych grupach - mediana wieku pacjentów podczas oceny początkowej wynosiła 36 lat, 14% stanowiły kobiety, 15% stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 11% występowało współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, a 2% było w klasie C według CDC.

W badaniu SINGLE zrandomizowano 833 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dolutegrawiru 50 mg raz na dobę w skojarzeniu z ustalonym połączeniem dawek abakawiru-lamiwudyny (DTG + ABC/3TC) lub ustalonego połączenia dawek efawirenu-tenofowiru-emtrycytaby (EFV/TDF/FTC). Mediana wieku pacjentów podczas oceny początkowej wynosiła 35 lat, 16% stanowiły kobiety, 32% stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 7% występowało współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, a 4% było w klasie C według CDC; rozkład tych cech był zbliżony w obu badanych grupach.

Główny punkt końcowy i inne wyniki badań SPRING-2 i SINGLE uzyskane po 48 tygodniach (w tym wyniki według kluczowych współzmiennych początkowych) przedstawiono w Tabeli 4.

**Tabela 4. Odpowiedź w badaniach SPRING-2 i SINGLE po 48 tygodniach (algorytm stanu chwilowego, „snapshot algorithm”, <50 kopii/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegrawir 50 mg raz na dobę + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg dwa razy na dobę + 2 NRTI N=411	Dolutegrawir 50 mg + ABC/3TC raz na dobę N=414	EFV/TDF/FTC raz na dobę N=419
<b>RNA HIV-1 &lt;50 kopii/ml</b>	88%	85%	88%	81%
<b>Różnica pomiędzy metodami leczenia*</b>	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Brak odpowiedzi wirusologicznej†</b>	5%	8%	5%	6%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml wg współzmiennych początkowych</b>				
<b>Początkowe miano wirerii (kopie/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>Początkowa liczba CD4+ (komórki/mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 do <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>Schemat podstawowy NRTI</b>				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	B/D	B/D
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	B/D	B/D
<b>Płeć</b>				
Mężczyźni	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Kobiety	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Rasa</b>				
Biała	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)

Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Wiek (lata)</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%)
Mediana zmiany początkowej liczby CD4	230	230	246‡	187‡
* Skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych. † Obejmuje pacjentów, którzy zmienili zestaw podstawowy (BR) na nową grupę leków lub u których zmiana BR nie była dozwolona w protokole, bądź z brakiem skuteczności przed tygodniem 48 (tylko w badaniu SPRING-2), pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed tygodniem 48 z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z ≥50 kopii w oknie 48 tygodni. ‡ Skorygowana średnia różnica pomiędzy metodami leczenia była statystycznie istotna (p<0,001)				

W tygodniu 48 dolutegrawir wykazał co najmniej równoważność w stosunku do raltegrawiru w badaniu SPRING-2, a w badaniu SINGLE dolutegrawir + ABC/3TC wykazał wyższość w stosunku do efawirenzu/TDF/FTC (p=0,003), patrz tabela 4 powyżej. W badaniu SINGLE mediana czasu do wystąpienia supresji wirusa była mniejsza u pacjentów leczonych dolutegrawirem (28 wobec 84 dni, (p<0,0001), analiza określona z góry i skorygowana na wielokrotność).

W tygodniu 96 wyniki były zgodne z obserwowanymi w tygodniu 48. W badaniu SPRING-2 dolutegrawir nadal wykazywał co najmniej równoważność w stosunku do raltegrawiru (supresja wirusa u 81% w stosunku do 76% pacjentów) i z medianą zmiany liczby CD4 wynoszącą odpowiednio 276 wobec 264 komórek/mm<sup>3</sup>. W badaniu SINGLE dolutegrawir + ABC/3TC nadal wykazywał wyższość w stosunku do EFV/TDF/FTC (supresja wirusowa u 80% wobec 72%, różnica między terapiami 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 i ze średnią skorygowaną zmiany liczby CD4 wynoszącą odpowiednio 325 wobec 281 komórek/mm<sup>3</sup>. W tygodniu 144, w otwartej fazie badania SINGLE, supresja wirusologiczna była utrzymana, w grupie dolutegrawiru + ABC/3TC (71%) uzyskano istotnie lepsze wyniki niż w grupie EFV/TDF/FTC (63%), różnica między grupami leczenia wyniosła 8,3% (2,0, 14,6).

W otwartym, randomizowanym, z aktywną kontrolą badaniu FLAMINGO (ING114915), 484 osoby dorosłe zakażone HIV-1, które nie otrzymywały wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, otrzymywały odpowiednio jedną dawkę dolutegrawiru 50 mg raz na dobę (n=242) lub darunawir z rytonawirem (DRV/r) w dawce 800 mg/100 mg raz na dobę (n=242), w obydwu przypadkach podawane z ABC/3TC lub TDF/FTC. W punkcie początkowym mediana wieku pacjentów wynosiła 34 lata, 15% było płci żeńskiej, 28% osób było rasy innej niż biała, 10% miało współistniejące zakażenia wirusem WZW B lub WZW C i 3% było w klasie C wg CDC; ta charakterystyka była podobna we wszystkich grupach leczonych. Supresja wirusowa (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) po 48 tygodniach badania była większa w grupie otrzymujących dolutegrawir (90%) w stosunku do grupy otrzymującej DRV/r (83%). Skorygowana różnica odsetków i 95% CI wynosiły 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. W tygodniu 96, supresja wirusologiczna w grupie dolutegrawiru (80%) była istotnie większa niż w grupie DRV/r (68%), (skorygowana różnica między grupami leczenia [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]).

W identycznych, trwających 148 tygodni, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543), 1 433 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi, przydzielono losowo do grupy przyjmującej dwulekowy schemat leczenia obejmujący dolutegrawir w dawce 50 mg w skojarzeniu z lamiwudyną w dawce 300 mg raz na dobę lub do grupy stosującej trójlekowy schemat leczenia obejmujący dolutegrawir w dawce 50 mg z produktem złożonym o ustalonej dawce TDF/FTC. Do badania włączano pacjentów ze stwierdzonym w badaniu przesiewowym mianem HIV-1 RNA wynoszącym od 1 000 kopii/ml do ≤ 500 000 kopii/ml. Na początku leczenia, w analizie zbiorczej, mediana wieku pacjentów wynosiła 33 lata, 15% stanowiły kobiety, 32% było rasy innej niż biała, u 6% równocześnie występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, a 9% było w klasie 3 według CDC. Około jedna trzecia pacjentów była zakażona podtypem HIV innym niż podtyp B; cechy te były podobne w badanych grupach. Supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) w grupie przyjmującej dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną była w 48.

tygodniu badania równoważna z supresją wirusologiczną obserwowaną w grupie przyjmującej dolutegrawir w skojarzeniu z TDF/FTC, jak przedstawiono w tabeli 5. Wyniki analizy zbiorczej były zgodne z wynikami uzyskanymi w poszczególnych badaniach, w których osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy (różnica odsetków <50 kopii/ml HIV-1 RNA w osoczu w 48. tygodniu z wykorzystaniem algorytmu oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”). Skorygowany odsetek wyniósł -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) dla GEMINI-1 i -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) dla GEMINI-2 z wcześniej określonym marginesem równoważności wynoszącym 10%.

**Tabela 5 Odpowiedź (<50 kopii/ml, algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot”) w badaniach GEMINI 1 + 2, analiza zbiorcza**

	<b>DTG + 3TC (N=716) n/N (%)</b>	<b>DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)</b>
Wszyscy pacjenci	655/716 (91)	669/717 (93)
	skorygowana różnica -1,7% (CI95 -4,4; 1,1) <sup>a</sup>	
Początkowe miano HIV-1 RNA		
≤100 000 kopii/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 kopii/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
Liczba CD4+		
≤200 komórek/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 komórek/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
podtyp HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Inny niż B	231/249 (93)	217/229 (95)
Nawrót do tygodnia 48. <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Średnia zmiana liczby CD4 w stosunku do wartości początkowej w tygodniu 48., komórek/mm <sup>3</sup>		
	224	217
<sup>a</sup> skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych: miano HIV-1 RNA w osoczu (≤100 000 kopii/ml vs >100 000 kopii/ml) i liczba komórek CD4+ (≤200 komórek/mm <sup>3</sup> vs >200 komórek/mm <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> potwierdzone miano HIV-1 RNA w osoczu ≥200 kopii/ml po wcześniej potwierdzonej supresji do <200 kopii/ml.		

*Oporność pojawiająca się po zastosowaniu leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których leczenie okazało się nieskuteczne*

W grupach badanych, u których stosowano dolutegrawir w okresie 96 tygodni w badaniach SPRING-2 i FLAMINGO i 144 tygodni w badaniu SINGLE, nie zaobserwowano pojawiających się po zastosowaniu leczenia przypadków zasadniczej oporności na grupę inhibitorów integrazy lub na NRTI. W grupach porównawczych taki sam brak oporności po zastosowaniu leczenia obserwowano u pacjentów leczonych darunawirem/r w badaniu FLAMINGO. W badaniu SPRING-2 u czterech pacjentów w grupie RAL stwierdzono nieskuteczność leczenia z istotnymi mutacjami powodującymi oporność na NRTI, a u jednego pacjenta rozwinęła się oporność na raltegrawir; w badaniu SINGLE u sześciu pacjentów w grupie EFV/TDF/FTC stwierdzono nieskuteczność leczenia z mutacjami związanymi z opornością na NNRTI, a u jednego pacjenta rozwinęła się istotna mutacja powodująca oporność na NRTI. W ciągu 48 tygodni w badaniach GEMINI-1 i GEMINI-2 nie zaobserwowano pojawienia się przypadków oporności na inhibitory integrazy lub NRTI zarówno w grupie przyjmującej DGT + 3TC, jak i w grupie przyjmującej DGT + TDF/FTC.

*Pacjenci po wcześniejszym stwierdzeniu nieskuteczności leczenia, lecz bez ekspozycji na leki z grupy inhibitorów integrazy*

W międzynarodowym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu SAILING (ING111762) zrandomizowano 719 osób dorosłych zakażonych HIV-1, otrzymujących wcześniej leczenie

przeciwwirusowe (ART). Pacjenci ci otrzymali dolutegrawir w dawce 50 mg raz na dobę lub raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z wybranym przez badacza zestawem leczenia podstawowego zawierającym do 2 leków (w tym co najmniej jeden lek o pełnej aktywności). Podczas oceny początkowej mediana wieku pacjentów wynosiła 43 lata, 32% stanowiły kobiety, 50% stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 16% występowało współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, a 46% było w klasie C według CDC. U wszystkich pacjentów występowała oporność na co najmniej dwie grupy leków ART, a u 49% pacjentów występowała oporność na co najmniej 3 grupy leków ART podczas oceny początkowej.

Wyniki badania SAILING po tygodniu 48. (w tym wyniki według kluczowych współzmiennych początkowych) przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6. Odpowiedź w badaniu SAILING po 48 tygodniach (algorytm stanu chwilowego, „snapshot algorithm”, <50 kopii/ml)**

	<b>Dolutegrawir raz na dobę + BR N=354§</b>	<b>RAL 400 mg dwa razy na dobę + BR N=361§</b>
<b>RNA HIV-1 &lt;50 kopii/ml</b>	71%	64%
Skorygowana różnica pomiędzy metodami leczenia‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
<b>Brak odpowiedzi wirusologicznej</b>	20%	28%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml wg współmiennych początkowych</b>		
<b>Początkowe miano wirusa (kopie/ml)</b>		
≤50 000 kopii/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 kopii/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>Początkowa liczba CD4+ (komórki/mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 do <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 do <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
<b>Schemat podstawowy</b>		
Wynik oceny wrażliwości genotypowej* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Wynik oceny wrażliwości genotypowej* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Stosowanie DRV w schemacie podstawowym		
Brak stosowania DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Stosowanie DRV z pierwotnymi mutacjami PI	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Stosowanie DRV bez pierwotnych mutacji PI	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
<b>Płeć</b>		
Mężczyźni	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Kobiety	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
<b>Rasa</b>		
Biała	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
<b>Wiek (lata)</b>		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
<b>Podtyp HIV</b>		
Podtyp B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Podtyp C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Inny†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Średnie zwiększenie liczby limfocytów T CD4+ (komórki/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych.		
§ 4 pacjentów wyłączono z analizy skuteczności ze względu na integralność danych w jednym ośrodku badawczym		
*Wynik oceny wrażliwości genotypowej (GSS) zdefiniowano jako łączną liczbę ART w zestawie podstawowym (BR), na które wyizolowany od pacjenta szczep wirusa wykazywał wrażliwość podczas oceny początkowej na podstawie testów oporności genotypowej.		
†Inne podtypy obejmowały: złożony (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), wszystkie pozostałe <10.		

W badaniu SAILING, supresja wirusologiczna (miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml) w grupie produktu Tivicay (71%) była statystycznie większa niż w grupie raltegrawiru (64%) w tygodniu 48. (p=0,03).

Nieskuteczność leczenia z pojawieniem się oporności na inhibitory integrazy po zastosowaniu leczenia

stwierdzono u istotnie mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej produkt Tivicay (4/354, 1%) niż w grupie otrzymującej raltegrawir (17/361, 5%) (p=0,003) (szczegóły przedstawiono w punkcie „Oporność *in vivo*” powyżej).

Pacjenci po wcześniejszym stwierdzeniu nieskuteczności leczenia zawierającego inhibitor integrazy (i z opornością na leki z grupy inhibitorów integrazy)

W wieloośrodkowym, otwartym, badaniu VIKING-3 z jedną grupą pacjentów (ING112574), zakażeni HIV-1 pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie ART z niepowodzeniem wirusologicznym i stwierdzoną aktualnie lub w przeszłości opornością na raltegrawir i (lub) elwitegrawir otrzymywali produkt Tivicay w dawce 50 mg dwa razy na dobę jednocześnie ze schematem podstawowym, którego nieskuteczność aktualnie stwierdzono, przez 7 dni, lecz ze zoptymalizowanym podstawowym zestawem ART od dnia 8. W badaniu tym uczestniczyło 183 pacjentów, 133 z opornością na INI podczas oceny przesiewowej i 50 z tylko historycznymi (a nie uzyskanymi podczas oceny przesiewowej) dowodami na oporność. Raltegrawir i elwitegrawir wchodziły w skład schematu leczenia, którego nieskuteczność aktualnie stwierdzono u 98/183 pacjentów (u pozostałych pacjentów leki te wchodziły w skład schematów leczenia, których nieskuteczność stwierdzono wcześniej). Mediana wieku pacjentów podczas oceny początkowej wynosiła 48 lat, 23% stanowiły kobiety, 29% stanowiły osoby rasy innej niż biała, a u 20% występowało współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C. Mediana początkowej liczby limfocytów CD4+ wynosiła 140 komórek/mm<sup>3</sup>, mediana czasu stosowania wcześniejszego leczenia ART wynosiła 14 lat, a 56% pacjentów było w klasie C według CDC. Podczas oceny początkowej u pacjentów występowała oporność na wiele grup leków ART: u 79%  $\geq 2$  istotne mutacje powodujące oporność na NRTI, u 75%  $\geq 1$  NNRTI, a u 71%  $\geq 2$  PI; u 62% występował wirus nie-R5.

Średnia zmiana początkowego miana HIV RNA w dniu 8. (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła  $-1,4 \log_{10}$  kopii/ml (95% CI:  $-1,3$  do  $-1,5 \log_{10}$ , p<0,001). Odpowiedź była związana z początkową ścieżką mutacji INI, jak przedstawiono w Tabeli 7.

**Tabela 7. Odpowiedź wirusologiczna (w dniu 8.) po 7 dniach funkcjonalnej monoterapii u pacjentów z RAL/EVG w ramach schematu leczenia, którego nieskuteczność aktualnie stwierdzono, badanie VIKING 3**

Parametry początkowe	DTG 50 mg 2 razy na dobę N=88*		
	n	Średnie (SD) miano RNA HIV-1 w osoczu, $\log_{10}$ kopii/ml	Mediana
Grupa pochodnych mutacji INI podczas oceny początkowej w trakcie kontynuowania leczenia RAL/EVG			
Pierwotna mutacja inna niż Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 +1 mutacja wtórna <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ $\geq 2$ mutacje wtórne <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Z 98 osób przyjmujących RAL/EVG jako część obecnego, nieskutecznego leczenia, 88 miało wykrywalne pierwotne mutacje INI w punkcie początkowym i miano HIV-1 RNA w osoczu w dniu 8. możliwe do oceny			
<sup>a</sup> W tym pierwotne mutacje związane z opornością na INI: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
<sup>b</sup> Wtórne mutacje z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

U pacjentów bez mutacji pierwotnych wykrytych podczas oceny początkowej (N=60) (tj. u których RAL/EVG nie wchodził w skład schematu leczenia, którego nieskuteczność aktualnie stwierdzono), zaobserwowano zmniejszenie miana wirusa o  $1,63 \log_{10}$  w dniu 8.

Po fazie funkcjonalnej monoterapii pacjenci mieli możliwość ponownej optymalizacji podstawowego zestawu leków, gdy tylko było to możliwe. Całkowita odpowiedź po 24 tygodniach leczenia wynosząca 69% (126/183) utrzymała się przez 48 tygodni u 116 ze 183 (63%) pacjentów z HIV-1 RNA < 50 kopii /ml

(ITT-E, algorytm stanu chwilowego). Po wyłączeniu pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż nieskuteczność lub u których wystąpiły istotne odstępstwa od protokołu (nieprawidłowe dawkowania dolutegrawiru, stosowanie niedozwolonych leków), w analizie przeprowadzonej „w populacji wyniku wirusologicznego (VO)”, odpowiedź wynosiła odpowiednio 75% (120/161, tydzień 24) i 69% (111/160, tydzień 48).

Odsetek odpowiedzi był niższy, gdy mutacja Q148 występowała już podczas oceny początkowej, a w szczególności w obecności  $\geq 2$  mutacji wtórnych, patrz Tabela 8. Ogólny wynik oceny wrażliwości (ang. overall susceptibility score, OSS) zoptymalizowanego schematu podstawowego (ang. optimised background regimen, OBR) nie był związany z odpowiedzią w tygodniu 24, ani w tygodniu 48.

**Tabela 8. Odpowiedź według początkowej oporności, populacja VO w badaniu VIKING-3 (miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml, algorytm stanu chwilowego)**

Grupa pochodnych mutacji IN	Tydzień 24 (N=161)					Tydzień 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Razem	Razem
Bez pierwotnej mutacji IN <sup>1</sup>	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Pierwotna mutacja inna niż 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 mutacja wtórna <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + $\geq 2$ mutacje wtórne <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

<sup>1</sup> Historyczne lub fenotypowe dowody tylko na oporność na INI.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
OSS: połączona oporność genotypowa i fenotypowa (ocena metodą Monogram Biosciences Net Assessment)

Mediana zmiany liczby limfocytów T CD4+ od oceny początkowej w badaniu VIKING-3 wynosiła, na podstawie zaobserwowanych danych, 61 komórek/mm<sup>3</sup> w tygodniu 24. i 110 komórek/mm<sup>3</sup> w tygodniu 48.

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu VIKING-4 (ING116529), 30 osób dorosłych zakażonych HIV-1, po wcześniejszym leczeniu ART, z pierwotną opornością genotypową na INI podczas oceny przesiewowej, przydzielono losowo do grup otrzymujących dolutegrawir w dawce 50 mg dwa razy na dobę lub placebo w skojarzeniu ze schematem leczenia, którego nieskuteczność aktualnie stwierdzono, przez okres 7 dni, po którym wszyscy pacjenci otrzymywali dolutegrawir w ramach leczenia prowadzonego metodą otwartej próby. Na początku badania mediana wieku pacjentów wynosiła 49 lat, 20% było płci żeńskiej, 58% rasy innej niż biała i 23% było jednocześnie zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B i (lub) C. Mediana liczby CD4+ na początku badania wynosiła 160 komórek/mm<sup>3</sup>, mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia ART wynosiła 13 lat i 63% było w klasie C według CDC. U pacjentów wykazano wielolekową oporność na ART na początku badania: u 80% rozwinęła się istotna mutacja powodująca oporność na  $\geq 2$  NRTI, u 73% na  $\geq 1$  NNRTI i u 67% na  $\geq 2$  PI; u 83% występował wirus nie-R5. Na początku badania u szesnastu z 30 pacjentów (53%) występował wirus z mutacją Q148. Pierwszorzędowy punkt końcowy w dniu 8. wykazał, że dolutegrawir w dawce 50 mg dwa razy na dobę był skuteczniejszy niż placebo, przy skorygowanej średniej różnicy pomiędzy metodami leczenia dla zmiany początkowego miana RNA HIV-1 w osoczu, wynoszącego  $-1,2 \log_{10}$  kopii/ml (95% CI:  $-1,5$  do  $-0,8 \log_{10}$  kopii/ml,  $p < 0,001$ ). W dniu 8. odpowiedzi w tym badaniu z kontrolą placebo były całkowicie zgodne z odpowiedziami zaobserwowanymi w badaniu VIKING-3 (bez kontroli placebo), w tym także w podgrupach z początkową opornością na inhibitor integrazy. W tygodniu 48. u 12/30 pacjentów (40%) stwierdzono miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml (ITT-E, algorytm stanu chwilowego).

W połączonej analizie wyników badań VIKING-3 i VIKING-4 (n=186, populacja VO) odsetek pacjentów



z mianem HIV RNA <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł 123/186 (66%). Odsetek pacjentów z mianem HIV RNA <50 kopii/ml wynosił 96/126 (76%) w grupie z wirusem bez mutacji Q148, 22/41 (54%) w grupie z mutacją Q148 + 1 mutacją wtórną i 5/19 (26%) w grupie z mutacją Q148 + ≥2 mutacjami wtórnymi.

### Dzieci i młodzież

W 48-tygodniowym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy I/II (P1093/ING112578), oceniane były parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i skuteczność produktu Tivicay w schematach leczenia skojarzonego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do mniej niż 18 lat) z zakażeniem HIV-1, uprzednio poddawanych leczeniu, nie przyjmujących wcześniej INI. Pacjentów przydzielono do grup wiekowych i podawano produkt Tivicay (70 mg, przyjmowane jako 35 mg dwa razy na dobę, n=1; 50 mg raz na dobę, n=5; 35 mg raz na dobę, n=6; 25 mg raz na dobę, n=8; i 20 mg raz na dobę, n=3) w skojarzeniu z zoptymalizowanym schematem podstawowym (OBR).

**Tabela 9. Wirusologiczna (algorytm stanu chwilowego) i immunologiczna skuteczność leczenia u pacjentów w wieku 6 lat i starszych w badaniu P1093**

	TIVICAY ~1 mg/kg raz na dobę + OBR	
	Kohorta I (12 do <18 lat) (n=23)	Kohorta IIA (6 do <12 lat) (n=23)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 24 tygodniu, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tygodniu, n (%)	14 (61%)	-
HIV-1 RNA <400 kopii/ml w 24 tygodniu, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
HIV-1 RNA <400 kopii/ml w 48 tygodniu, n (%)	17 (74%)	-
Brak odpowiedzi wirusologicznej	6	3
Liczba komórek CD4+		
Mediana zmiany od wartości początkowej, komórek/mm <sup>3</sup>	84 <sup>a</sup>	209 <sup>b</sup>
Mediana zmiany od wartości początkowej w procentach	5% <sup>a</sup>	8% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dane z tygodnia 48 dotyczące liczby komórek CD4+ pochodzą od 22 pacjentów

<sup>b</sup> Dane z tygodnia 24 dotyczące liczby komórek CD4+ pochodzą od 21 pacjentów

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tivicay u dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 6 lat z zakażeniem HIV (stosowanie u dzieci, patrz punkt 4.2).

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania dolutegrawiru w skojarzeniu lamiwudyną jako schematu dwulekowego u dzieci i młodzieży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka dolutegrawiru jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV. Zmienność PK dolutegrawiru jest niewielka do umiarkowanej. W badaniach fazy I z udziałem zdrowych osób, wartości CVb% dla AUC oraz C<sub>max</sub> wynosiły od około 20 do 40%, a dla C<sub>τ</sub> – od 30 do 65% w różnych badaniach. Zmienność PK dolutegrawiru pomiędzy pacjentami była większa u pacjentów zakażonych HIV niż u osób zdrowych. Zmienność u poszczególnych pacjentów (CVw%) jest mniejsza niż zmienność międzyosobnicza.

Biorównoważność podania 1 tabletki 50 mg i 5 tabletek 10 mg nie została jednoznacznie wykazana. Z tego względu jednorazowa dawka dobową 50 mg nie powinna być podawana jako pięć tabletek 10 mg.

### Wchłanianie

Dolutegrawir jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym; mediana T<sub>max</sub> wynosi 2 do 3 godzin po podaniu dawki leku w postaci tabletki.

Pokarm zwiększa stopień wchłaniania i zmniejsza szybkość wchłaniania dolutegrawiru. Biodostępność dolutegrawiru zależy od składu posiłku: posiłki o niskiej, średniej i wysokiej zawartości tłuszczu zwiększają

AUC<sub>(0-∞)</sub> dolutegrawiru o odpowiednio 33%, 41% i 66%, zwiększają wartość C<sub>max</sub> o odpowiednio 46%, 52% i 67%, wydłużają T<sub>max</sub> z 2 godzin po podaniu na czczo do odpowiednio 3, 4 i 5 godzin. Takie zwiększenia mogą być istotne klinicznie w przypadku pewnego stopnia oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy. Dlatego zaleca się przyjmować produkt Tivicay podczas posiłków u pacjentów zakażonych HIV z opornością na leki z grupy inhibitorów integrazy (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono bezwzględnej biodostępności dolutegrawiru.

### Dystrybucja

Dane *in vitro* wskazują, że dolutegrawir w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej. Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że u pacjentów zakażonych HIV pozorna objętość dystrybucji wynosi od 17 l do 20 l. Stopień związania dolutegrawiru z białkami osocza nie zależy od stężenia dolutegrawiru. Łączne wskaźniki stężenia radioaktywności związanej z lekiem we krwi i osoczu wynosiły średnio od 0,441 do 0,535, co wskazuje na minimalny związek radioaktywności z elementami komórkowymi krwi. Stężenie niezwiązanej frakcji dolutegrawiru w osoczu jest zwiększone w przypadku małego stężenia albumin w surowicy (<35 g/l), na przykład u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dolutegrawir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). U 13 wcześniej nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali schemat leczenia dolutegrawirem w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, stężenie dolutegrawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło średnio 18 ng/ml (wartość ta jest porównywalna ze stężeniem niezwiązanego leku w osoczu i pozostaje powyżej wartości IC<sub>50</sub>).

Dolutegrawir jest obecny w męskich i żeńskich narządach płciowych. Wartość AUC w płynie z szyjki macicy i pochwy, tkance szyjki macicy i tkance pochwy odpowiadała 6–10% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarym. Wartość AUC w nasieniu stanowiła 7%, a w tkance odbyticy – 17% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarym.

### Biotransformacja

Dolutegrawir jest metabolizowany głównie poprzez glukuronidację przez UGT1A1, z niewielkim udziałem CYP3A. Dolutegrawir jest dominującym związkiem krążącym w osoczu; wydalanie substancji czynnej w postaci niezmienionej z moczem jest niewielkie (<1% dawki). Pięćdziesiąt trzy procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Nie wiadomo, czy całość lub część tej ilości stanowi niewchłonięta substancja czynna, czy też substancja sprzężona w procesie glukuronidacji, wydalona z żółcią, która może ulegać rozpadowi w świetle jelita, tworząc związek macierzysty. Trzydzieści dwa procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane z moczem w postaci glukuronidu dolutegrawiru (18,9% dawki całkowitej), metabolitu powstającego w wyniku N-dealkilacji (3,6% dawki całkowitej) oraz metabolitu powstającego w wyniku utleniania węgla benzyłowego (3,0% dawki całkowitej).

### Interakcje z lekami

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie wykazywał bezpośredniego ani słabego hamowania (IC<sub>50</sub> >50 μM) enzymów cytochromu P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, transferazy urydynodifosfoglukuronozylowej (UGT)1A1 lub UGT2B7 ani białek transportujących Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 lub MRP4. W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami istotnych enzymów lub białek transportujących (patrz punkt 4.5).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie był substratem występujących u ludzi białek transportujących OATP 1B1, OATP 1B3 ani OCT 1.

### Eliminacja

Okres półtrwania dolutegrawiru w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 godzin. Pozorny klirens po

podaniu doustnym (CL/F) wynosi około 1 l/h u pacjentów zakażonych HIV, co stwierdzono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

### Liniowość lub nieliniowość

Liniowość farmakokinetyki dolutegrawiru zależy od dawki i postaci leku. Po doustnym podaniu leku w postaci tabletek dolutegrawir zazwyczaj wykazuje farmakokinetykę nieliniową z mniejszym niż proporcjonalne do dawki zwiększeniem stężenia w osoczu w zakresie od 2 do 100 mg; jednak zwiększenie ekspozycji na dolutegrawir jest proporcjonalne do dawki w zakresie od 25 mg do 50 mg po podaniu produktu w postaci tabletek. Po zastosowaniu dawki 50 mg dwa razy na dobę, ekspozycja w okresie 24 godzin jest w przybliżeniu dwukrotnie większa niż po zastosowaniu dawki 50 mg raz na dobę.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W randomizowanym badaniu mającym na celu określenie dawek leku, u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych dolutegrawirem w monoterapii (ING111521) wykazano szybkie i zależne od dawki działanie przeciwwirusowe, ze średnim zmniejszeniem miana RNA HIV-1 o 2,5 log<sub>10</sub> w dniu 11. po zastosowaniu dawki 50 mg. Taka odpowiedź przeciwwirusowa utrzymywała się przez 3 do 4 dni po podaniu ostatniej dawki w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 50 mg.

Z przeprowadzonego modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego z wykorzystaniem zbiorczych danych z badań klinicznych u pacjentów z opornością na inhibitory integrazy wynika, że zwiększenie dawki z 50 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę może zwiększyć skuteczność dolutegrawiru u pacjentów z opornością na inhibitory integrazy i ograniczonymi możliwościami leczenia ze względu na zaawansowaną oporność wielolekową. Spodziewane było zwiększenie odsetka odpowiedzi (HIV-1 RNA <50 c/ml) w tygodniu 24. o około 4-18% u pacjentów z mutacją Q148 + ≥2 mutacjami wtórnymi z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Pomimo tego, że te symulowane wyniki nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych, można rozważyć zastosowanie dużej dawki w razie obecności wirusa z mutacją Q148 + ≥2 mutacjami wtórnymi z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I u pacjentów z ogólnie ograniczonymi możliwościami leczenia spowodowanymi zaawansowaną opornością wielolekową. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawki 100 mg dwa razy na dobę. Leczenie skojarzone z atazanawirem znacząco zwiększa ekspozycję na dolutegrawir i nie powinno być stosowane z zastosowaniem dużej dawki, ponieważ nie określono bezpieczeństwa wynikającej z tego ekspozycji na dolutegrawir.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Dzieci*

Ocena farmakokinetyki dolutegrawiru u 10 nastolatków (w wieku od 12 do <18 lat) zakażonych HIV-1, którzy otrzymywali już wcześniej leczenie przeciwwirusowe wykazała, że produkt Tivicay w dawce doustnej 50 mg raz na dobę zapewniał ekspozycję na dolutegrawir porównywalną z zaobserwowaną u osób dorosłych, które otrzymywały produkt Tivicay doustnie w dawce 50 mg raz na dobę. Ocena farmakokinetyki przeprowadzona u 11 dzieci w wieku od 6 do 12 lat wykazała, że dawkowanie 25 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała co najmniej 20 kg i 35 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała co najmniej 30 kg spowodowało podobną jak u dorosłych ekspozycję na dolutegrawir. Ponadto, populacyjne modelowanie farmakokinetyczne oraz analiza symulacyjna wykazały, że dawkowanie produktu Tivicay w postaci tabletek na podstawie masy ciała (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) u dzieci w wieku co najmniej 6 lat o masie ciała co najmniej 15 kg zapewnia ekspozycję podobną do tej obserwowanej u dorosłych (50 mg), przy czym najmniejszy zakres masy ciała wynoszący 15 do <20 kg odpowiadał dawce 20 mg na dobę.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Populacyjna analiza farmakokinetyki dolutegrawiru oparta na danych uzyskanych u osób dorosłych zakażonych HIV-1 nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku na ekspozycję na dolutegrawir.

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania dolutegrawiru u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Wydalanie nerkowe niezmienionej substancji czynnej stanowi mało znaczącą drogę eliminacji dolutegrawiru. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dolutegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) oraz w odpowiedniej grupie kontrolnej zdrowych osób. Ekspozycja na dolutegrawir była zmniejszona o około 40% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Mechanizm tego zmniejszenia jest nieznan. Nie uważa się, aby konieczne było dostosowywanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie badano produktu Tivicay u pacjentów dializowanych.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dolutegrawir jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Pojedynczą dawkę 50 mg dolutegrawiru podano 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) oraz 8 zdrowym osobom dorosłym o podobnej charakterystyce stanowiącym grupę kontrolną. Choć całkowite stężenie dolutegrawiru w osoczu było podobne, zaobserwowano 1,5 do 2-krotne zwiększenie ekspozycji na niezwiązany dolutegrawir u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych. Nie uważa się, aby konieczne było dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę produktu Tivicay.

### *Polimorfizmy enzymów metabolizujących leki*

Nie ma dowodów na to, że często występujące polimorfizmy enzymów metabolizujących leki zmieniają farmakokinetykę dolutegrawiru w stopniu istotnym klinicznie. W metaanalizie z użyciem próbek farmakogenomicznych pobranych od zdrowych ochotników uczestniczących w badaniach klinicznych, u pacjentów z genotypami UGT1A1 ( $n=7$ ) związanymi ze słabym metabolizmem dolutegrawiru klirens dolutegrawiru był o 32% mniejszy, a wartość AUC była o 46% większa w porównaniu z pacjentami z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem z udziałem UGT1A1 ( $n=41$ ).

### *Płeć*

Populacyjne analizy PK z zastosowaniem połączonych danych farmakokinetycznych z badań fazy IIb i fazy III z udziałem osób dorosłych nie wykazały klinicznie istotnego wpływu płci na ekspozycję na dolutegrawir.

### *Rasa*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań fazy IIb i fazy III z udziałem osób dorosłych nie wykazały klinicznie istotnego wpływu rasy na ekspozycję na dolutegrawir. Farmakokinetyka dolutegrawiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki pacjentom z Japonii wydaje się zbliżona do obserwowanej u pacjentów z krajów zachodnich (USA).

### *Równocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na dolutegrawir. Dane na temat pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B są ograniczone.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dolutegrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w testach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowlach komórek ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni. Nie wykazano działania rakotwórczego dolutegrawiru w długoterminowych badaniach prowadzonych na myszach i szczurach.

Dolutegrawir nie wpływał na płodność samców i samic szczura w dawkach do 1000 mg/kg/dobę, największa oceniana dawka (narażenie 24 razy większe niż narażenie kliniczne u ludzi po podaniu dawki 50 mg dwa razy na dobę na podstawie AUC).

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom szczura w dawkach do 1000 mg/kg codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie wywołało działań toksycznych u samic, toksyczności rozwojowej ani teratogenności

(narażenie 27 razy większe niż narażenie u ludzi po dawce 50 mg dwa razy na dobę na podstawie AUC).

Po doustnym podawaniu dolutegrawiru ciężarnym samicom królika w dawkach do 1000 mg/kg codziennie od 6. do 18. dnia ciąży nie zaobserwowano toksyczności rozwojowej ani teratogenności (jest to dawka 0,40 ekspozycji w porównaniu ze stosowaną w leczeniu ludzi dawką 50 mg dwa razy na dobę na podstawie AUC). U królików zaobserwowano działania toksyczne u matek (zmniejszone spożycia pokarmów, zmniejszona ilość/brak kału/moczu, zmniejszenie przyrostu masy ciała) po zastosowaniu dawki 1000 mg/kg (jest to dawka związana z 0,40 ekspozycji w porównaniu ze stosowaną w leczeniu ludzi dawką 50 mg dwa razy na dobę na podstawie AUC).

W badaniu toksyczności u młodych szczurów, po zastosowaniu dolutegrawiru w dawce 75 mg/kg na dobę odnotowano dwa przypadki zgonu w okresie przed odstawianiem od karmienia piersią. W okresie leczenia przed odstawieniem od karmienia piersią, średnia masa ciała uległa w tej grupie zmniejszeniu i zjawisko to utrzymało się przez cały okres badania u samic w okresie po odstawieniu od karmienia piersią. Ogólnoustrojowa ekspozycja na dolutegrawir po zastosowaniu tej dawki (na podstawie AUC) była około 17-20 razy większa niż u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki u dzieci i młodzieży. U młodych osobników nie zidentyfikowano narządów docelowych innych niż u dorosłych. W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy ciała rozwijającego się potomstwa w okresie laktacji, po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki (około 27 razy większe niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki).

Wpływ przedłużonego codziennego podawania dużych dawek dolutegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po zastosowaniu wielokrotnych dawek doustnych u szczurów (w okresie do 26 tygodni) oraz u małp (w okresie do 38 tygodni). Głównym działaniem niepożądanym stosowania dolutegrawiru była nietolerancja lub podrażnienie przewodu pokarmowego u szczurów i małp po zastosowaniu dawek, po których ogólnoustrojowe narażenie odpowiadało odpowiednio około 21- i 0,82-krotności narażenia po stosowanej w leczeniu ludzi dawce 50 mg dwa razy na dobę na podstawie AUC. Ponieważ uważa się, że nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego (GI) jest spowodowana miejscowym podawaniem substancji czynnej, stosowanie dawek opartych na jednostkach mg/kg lub mg/m<sup>2</sup> pc. pozwala we właściwy sposób określić bezpieczeństwo w kontekście rodzaju toksyczności. Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego u małp występowała po zastosowaniu 15-krotności dawki równoważnej u ludzi, określonej w mg/kg (przy założeniu, że masa człowieka wynosi 50 kg) oraz 5-krotności dawki równoważnej u ludzi (określonej w mg/m<sup>2</sup> pc.), wynoszącej 50 mg dwa razy na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon (K29/32)  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Sodu stearylofumarany

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172) (tabletki 25 mg i 50 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Tivicay 10 mg tabletki powlekane

5 lat

Tivicay 25 mg tabletki powlekane

4 lata

Tivicay 50 mg tabletki powlekane

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Tivicay 10 mg tabletki powlekane

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie usuwać środka osuszającego. Nie połykać środka osuszającego.

Tivicay 25 mg i 50 mg tabletki powlekane

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zabezpieczającymi przed dostępem dzieci zakrętkami z polipropylenu, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. Butelki zawierają 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Tivicay 10 mg tabletki powlekane

Każda butelka zawiera środek osuszający.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/892/001  
EU/1/13/892/002  
EU/1/13/892/003  
EU/1/13/892/004  
EU/1/13/892/005  
EU/1/13/892/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska.

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE 10 mg tabletki powlekane**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tivicay 10 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 10 mg dolutegrawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {MM/RRRR }

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie usuwać środka osuszającego. Nie połykać środka osuszającego.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

tivicay 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

### ETYKIETA BUTELKI 10 mg tabletki powlekane

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tivicay 10 mg tabletki  
dolutegrawir

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 10 mg dolutegrawiru.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie usuwać środka osuszającego. Nie połykać środka osuszającego.

#### 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE 25 mg tabletki powlekane**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tivicay 25 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 25 mg dolutegrawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

tivicay 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI 25 mg tabletki powlekane**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tivicay 25 mg tabletki  
dolutegrawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 25 mg dolutegrawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE 50 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tivicay 50 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

tivicay 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI 50 mg tabletki powlekane**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tivicay 50 mg tabletki  
dolutegrawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Tivicay 10 mg tabletki powlekane**  
**Tivicay 25 mg tabletki powlekane**  
**Tivicay 50 mg tabletki powlekane**  
dolutegrawir

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tivicay i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tivicay
3. Jak przyjmować lek Tivicay
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tivicay
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tivicay i w jakim celu się go stosuje

Lek Tivicay zawiera dolutegrawir jako substancję czynną. Dolutegrawir należy do grupy leków przeciwwirusowych określanych jako *inhibitory integrazy (INI)*.

Tivicay stosuje się w leczeniu **zakażenia HIV (ludzkim wirusem upośledzenia odporności)** u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała co najmniej 15 kg.

Lek Tivicay nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów HIV w organizmie i utrzymuje ją na niskim poziomie. W wyniku tego zwiększa on również liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Nie u każdej osoby występuje taka sama reakcja na leczenie lekiem Tivicay. Lekarz prowadzący będzie kontrolował skuteczność leczenia.

Lek Tivicay zawsze stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi (*terapia skojarzona*). Aby uzyskać kontrolę zakażenia HIV i zatrzymać postęp choroby, należy przyjmować wszystkie leki, chyba że lekarz zaleci pacjentowi odstawienie któregoś z nich.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tivicay

##### Kiedy nie przyjmować leku Tivicay:

- jeśli pacjent ma uczulenie na dolutegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje lek o nazwie famprydyna (zwana także dalfamprydyną; stosowana w stwardnieniu rozsianym).

→ Należy poinformować lekarza, jeżeli któryś z powyższych punktów dotyczy pacjenta.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

### Należy zwracać uwagę na ważne objawy

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:

- objawy zakażenia i stanu zapalnego
- ból stawów, sztywność i problemy związane z kośćmi

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Tivicay.

→ **Należy przeczytać informacje w punkcie 4 niniejszej ulotki.**

### Ochrona innych osób

Zakażenie HIV może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł do wstrzykiwań). Pacjent nadal może przenosić HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwwirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

### Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 6 lat, o masie ciała mniejszej niż 15 kg lub z zakażeniem HIV wykazującym oporność na inne leki podobne do leku Tivicay. Nie badano stosowania leku Tivicay u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg.

### Lek Tivicay a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Tivicay jednocześnie z następującym lekiem:

- famprydyna (zwana także dalfamprydyną), stosowana w **stwardnieniu rozsianym**.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Tivicay lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych. Lek Tivicay może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

**Należy powiedzieć lekarzowi** o przyjmowaniu jakichkolwiek leków z *poniższej listy*:

- metformina, stosowana w leczeniu **cukrzycy**
- **leki zobojętniające kwas żołądkowy**, stosowane w leczeniu **niestrawności i zgagi**. **Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Tivicay oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu. (*Patrz również punkt 3.*)
- suplementy wapnia, suplementy żelaza i preparaty wielowitaminowe. **Nie należy przyjmować suplementów wapnia, suplementów żelaza ani preparatów wielowitaminowych** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Tivicay oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (*patrz też punkt 3*)
- etawiryryna, efawirenz, fosamprenawir i rytonawir, newirapina lub typranawir i rytonawir – są to leki stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**
- ryfampicyna, stosowana w leczeniu gruźlicy i innych **zakażeń bakteryjnych**
- fenytoina i fenobarbital, stosowane w leczeniu **padaczki**
- okskarbazepina i karbamazepina, stosowane w leczeniu **padaczki** lub **zaburzeń dwubiegunowych**
- **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w leczeniu **depresji**

→ **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie** w przypadku stosowania któregośkolwiek z tych leków. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki lub o konieczności dodatkowych kontroli.

### Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

→ **Powinna poradzić się lekarza** na temat zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem leku Tivicay.

Przyjmowanie leku Tivicay w czasie zajścia w ciążę lub podczas pierwszych sześciu tygodni ciąży może zwiększyć ryzyko wady wrodzonej, zwanej wadą cewy nerwowej, takiej jak rozszczep kręgosłupa (nieprawidłowo ukształtowany rdzeń kręgowy).

Jeśli kobieta mogłaby zajść w ciążę w okresie stosowania leku Tivicay:

→ **Powinna poradzić się lekarza** i omówić konieczność zastosowania antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa lub tabletki antykoncepcyjne.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiadomić o tym lekarza. Lekarz zweryfikuje sposób leczenia. Nie należy przerywać stosowania leku Tivicay bez konsultacji z lekarzem, gdyż może to narazić na niebezpieczeństwo pacjentkę i jej nienarodzone dziecko.

### **Karmienie piersią**

**Kobietom zakażonym HIV nie wolno karmić dzieci piersią**, ponieważ może dojść do przeniesienia zakażenia HIV na dziecko przez mleko matki.

Niewielka ilość składnika leku Tivicay może przenikać do mleka matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią:

→ **Powinna natychmiast skonsultować się z lekarzem.**

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Tivicay może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują obniżenie sprawności psychofizycznej.

→ Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki pacjent nie pozna wpływu leku na swój organizm.

## **3. Jak przyjmować lek Tivicay**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi jedną tabletkę 50 mg **raz na dobę**.
- Jeśli pacjent przyjmuje niektóre **inne leki**, dawka wynosi jedną tabletkę 50 mg **dwa razy na dobę**.
- **W leczeniu zakażenia HIV, który wykazuje oporność** na inne leki podobne do leku Tivicay, zazwyczaj stosowana dawka leku Tivicay wynosi jedną tabletkę 50 mg **dwa razy na dobę**.

Lekarz ustali właściwą dla pacjenta dawkę leku Tivicay.

Tabletkę należy połączyć, popijając płynem. Lek Tivicay można przyjmować podczas posiłku lub między posiłkami. W razie przyjmowania leku Tivicay dwa razy na dobę, lekarz może zalecić jego przyjmowanie podczas posiłków.

Dawka 50 mg powinna być przyjmowana jako jedna tabletkę 50 mg. Nie należy jej przyjmować jako pięć tabletek 10 mg.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg mogą przyjmować lek w takiej samej dawce jak osoby dorosłe – jedną tabletkę (50 mg) raz na dobę. Leku Tivicay nie należy stosować u dzieci i młodzieży z **zakażeniem HIV, który wykazuje oporność** na inne leki podobne do leku Tivicay.

U dzieci w wieku od 6 do 12 lat lekarz ustali właściwą dawkę leku Tivicay na podstawie masy ciała dziecka.

### Leki zubożniające sok żołądkowy

Leki zubożniające sok żołądkowy, stosowane w leczeniu niestrawności i zgagi, mogą uniemożliwiać

wchłanianie leku Tivicay do organizmu, a tym samym zmniejszać jego skuteczność.

Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Tivicay oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu. Inne leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego, takie jak ranitydyna i omeprazol, można przyjmować równocześnie z lekiem Tivicay.

→ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania leków zobojętniających kwas żołądkowy jednocześnie z lekiem Tivicay.

#### Suplementy wapnia, suplementy żelaza i preparaty wielowitaminowe

Suplementy wapnia, suplementy żelaza lub preparaty wielowitaminowe mogą uniemożliwiać wchłanianie leku Tivicay do organizmu, a tym samym zmniejszać jego skuteczność.

Nie należy przyjmować suplementów wapnia, suplementów żelaza ani preparatów wielowitaminowych w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Tivicay oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu.

→ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania suplementów wapnia, suplementów żelaza lub preparatów wielowitaminowych jednocześnie z lekiem Tivicay.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tivicay**

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Tivicay należy **zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Tivicay.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Tivicay**

W razie pominięcia dawki należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Jednak jeśli następna dawka ma zostać przyjęta w ciągu 4 godzin, wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę leku i przyjąć następną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować leczenie według wcześniejszego schematu.

→ **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Nie należy przerywać przyjmowania leku Tivicay bez konsultacji z lekarzem**

Lek Tivicay należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie należy przerywać jego stosowania, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Reakcje alergiczne**

Występują niezbyt często u osób przyjmujących lek Tivicay. Do objawów należą:

- wysypka skórna
- wysoka temperatura (*gorączka*)
- brak energii (*uczucie zmęczenia*)
- obrzęki, czasem w obrębie twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujące trudności w oddychaniu
- bóle mięśni lub stawów.

→ **Należy natychmiast zgłosić się do lekarza**. Lekarz może zdecydować o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub krwi, jak też może zalecić przerwanie stosowania leku Tivicay.

#### **Bardzo częste działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane mogą występować **częściej niż u 1 na 10 osób**:

- bóle głowy
- biegunka
- mdłości (*nudności*).

#### **Częste działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane mogą występować **nie częściej niż u 1 na 10 osób**:

- wysypka
- świąd (*swędzenie*)
- wymioty
- bóle żołądka (*bóle brzucha*)
- dyskomfort w żołądku (*brzuchu*)
- bezsenność
- zawroty głowy
- niezwykle sny
- depresja (uczucie głębokiego smutku i braku wartości)
- lęk
- brak energii (*uczucie zmęczenia*)
- wiatry (*wzdęcia*)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w mięśniach (fosfokinazy kreatynowej).

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane mogą występować **nie częściej niż u 1 na 100 osób**:

- zapalenie wątroby
- próba samobójcza\*
- myśli samobójcze\*
- ból stawów
- ból mięśni.

\* w szczególności u pacjentów, u których wcześniej występowała depresja lub zaburzenia psychiczne

### **Rzadkie działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane mogą występować **nie częściej niż u 1 na 1 000 osób**:

- niewydolność wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu).

### **Objawy zakażenia i stanu zapalnego**

U osób z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) dochodzi do osłabienia układu odpornościowego i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Zakażenia takie mogą być „utajone” i mogą nie być wykrywane przez osłabiony układ odpornościowy do czasu rozpoczęcia leczenia. Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i może zwalczać zakażenia, co może powodować objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy
- ból brzucha
- trudności w oddychaniu

W rzadkich przypadkach, gdy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on również atakować zdrowe tkanki organizmu (zaburzenia *autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawy mogą obejmować:

- kołatanie serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenia
- nadreaktywność (nadmierne pobudzenie psychoruchowe)
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, a następnie przemieszczające się w kierunku tułowia.

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia** lub stanu zapalnego bądź w razie zauważenia któregokolwiek z powyższych objawów:

→ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza.

## **Bóle stawów, sztywność i problemy związane z kośćmi**

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV może rozwinąć się zaburzenie zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarzenie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują leczenie skojarzone
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami
- piją alkohol
- mają bardzo słaby układ odpornościowy
- mają nadwagę.

### **Objawy martwicy kości obejmują:**

- sztywność stawów
- bóle stawów (zwłaszcza w biodrze, kolanach lub barkach)
- trudności z poruszaniem się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:

→ **Należy poinformować lekarza.**

## **Wpływ na masę ciała, stężenia lipidów i glukozy we krwi**

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V\\*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tivicay**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP.

### Tivicay 10 mg tabletki powlekane

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie usuwać środka osuszającego. Nie połykać środka osuszającego. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

### Tivicay 50 mg i 25 mg tabletki powlekane

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tivicay**

- Substancją czynną leku jest dolutegrawir. Każda tabletkę zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 10 mg, 25 mg lub 50 mg dolutegrawiru.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K29/32), karboksymetyloskrobia sodowa, sodu stearylofumarany, częściowo zhydrolizowany alkohol

poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk i (tabletki 25 mg i 50 mg) żelaza tlenek żółty (E172).

- Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Jak wygląda lek Tivicay i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane leku Tivicay 10 mg to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „SV 572” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie. Butelka zawiera środek osuszający, który ma chronić przed wilgocią. Po otwarciu butelki, środek osuszający należy w niej pozostawić, nie wyjmować.

Tabletki powlekane leku Tivicay 25 mg to jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „SV 572” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane leku Tivicay 50 mg to żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „SV 572” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane są dostępne w butelkach zawierających 30 lub 90 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
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)33 2081199

[viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**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**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viivhealthcare.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)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**

**Inne źródła informacji**



Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących dolutegrawiru, dolutegrawiru / abakawiru / lamiwudyny, dolutegrawiru / lamiwudyny, wnioski naukowe przyjęte przez CHMP są następujące:

W świetle danych zawartych w publikacji autorstwa Waitt et al. 2019 dotyczących przenikania dolutegrawiru do mleka kobiecego, PRAC uznaje, że druki informacyjne produktów zawierających dolutegrawir należy zaktualizować w celu uwzględnienia tych informacji. Należy zauważyć, że ulotki dla pacjenta produktów Dovato i Triumeq już zawierają następujące zdanie: Niewielka ilość składników leku Dovato/Triumeq może również przenikać do mleka matki. Z tego względu nie ma konieczności aktualizacji tych ulotek w tym zakresie.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących dolutegrawiru, dolutegrawiru / abakawiru / lamiwudyny, dolutegrawiru / lamiwudyny, CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających dolutegrawir, dolutegrawir / abakawir / lamiwudynę, dolutegrawir / lamiwudynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.