

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety
Tivicay 25 mg filmom obalené tablety
Tivicay 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 10 mg dolutegraviru.

Tivicay 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 25 mg dolutegraviru.

Tivicay 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 10 mg tableta obsahuje 1 mg sodíka.

Každá 25 mg tableta obsahuje 2 mg sodíka.

Každá 50 mg tableta obsahuje 4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety

Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom približne 6 mm, s označením „SV 572“ na jednej strane a „10“ na druhej strane.

Tivicay 25 mg filmom obalené tablety

Svetložlté, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom približne 7 mm, s označením „SV 572“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

Tivicay 50 mg filmom obalené tablety

Žlté, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom približne 9 mm, s označením „SV 572“ na jednej strane a „50“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tivicay je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tivicay majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí

Pacienti infikovaní HIV-1 bez preukázanej alebo klinicky suspektnej rezistencie na inhibítory integrázy

Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg (jedna tableta) perorálne jedenkrát denne.

V tejto skupine pacientov sa má dolutegravir podávať dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s niektorými liekmi (napr. s efavirenzom, nevirapínom, tipranavirom/ritonavírom alebo rifampicínom). Pozri, prosím, časť 4.5.

Pacienti infikovaní HIV-1 s rezistenciou na inhibítory integrázy (preukázanou alebo klinicky suspektnou)

Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg (jedna tableta) dvakrát denne.

V prítomnosti preukázanej rezistencie, ktorá zahŕňa mutáciu Q148 + \geq 2 sekundárne mutácie spomedzi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modelovanie naznačuje, že sa môže zväziť použitie zvýšenej dávky u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (menej ako 2 liečivami) z dôvodu pokročilej rezistencie na viaceré skupiny liekov (pozri časť 5.2).

Pri rozhodovaní o použití dolutegraviru u takýchto pacientov treba vychádzať z informácie o type rezistencie na inhibítory integrázy (pozri časť 5.1).

Dospievajúci vo veku 12 a viac rokov

Pre dospievajúcich (vo veku od 12 až do menej ako 18 rokov a vážiach aspoň 40 kg) infikovaných HIV-1 bez rezistencie na inhibítory integrázy je odporúčaná dávka dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne. Nie sú dostatočné údaje na odporúčanie dávky dolutegraviru pre dospievajúcich, u ktorých je prítomná rezistencia na inhibítory integrázy.

Deti vo veku od 6 až do menej ako 12 rokov

U pacientov infikovaných HIV-1 bez rezistencie na inhibítory integrázy sa odporúčaná dávka dolutegraviru pre deti (vo veku od 6 až do menej ako 12 rokov a vážiach aspoň 15 kg) stanoví podľa telesnej hmotnosti dieťaťa. Nie sú dostatočné údaje na odporúčanie dávky dolutegraviru pre deti, u ktorých je prítomná rezistencia na inhibítory integrázy. Odporúčania na dávkovanie založené na telesnej hmotnosti sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčania na pediatrické dávkovanie

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka
od 15 až do menej ako 20	20 mg jedenkrát denne (užívaných vo forme dvoch 10 mg tabliet)
od 20 až do menej ako 30	25 mg jedenkrát denne
od 30 až do menej ako 40	35 mg jedenkrát denne (užívaných vo forme jednej 25 mg a jednej 10 mg tablety)
40 alebo viac	50 mg jedenkrát denne

Má sa dodržiavať špecifické odporúčanie na dávkovanie týkajúce sa 10 mg tablety tak, ako je špecifikované v tabuľke 1. Dávka 50 mg jedenkrát denne sa preto nemá podávať vo forme piatich 10 mg tabliet (pozri časť 5.2).

Vynechané dávky

Ak pacient vynechá dávku Tivicayu, má užiť Tivicay čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 4 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 4 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Staršie osoby

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití dolutegraviru u pacientov vo veku 65 a viac rokov. Nepreukázalo sa, že by starší pacienti potrebovali odlišnú dávku ako mladší dospelí pacienti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, nepodstupujúcich dialýzu) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa osôb podstupujúcich dialýzu, hoci sa neočakávajú rozdiely vo farmakokinetike v tejto skupine pacientov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childa-Pugha); preto sa má dolutegravir u týchto pacientov používať s obozretnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dolutegraviru u detí mladších ako 6 rokov alebo vážiach menej ako 15 kg neboli doteraz stanovené. Nie sú dostatočné údaje na odporúčanie dávky dolutegraviru pre deti a dospievajúcich, u ktorých je prítomná rezistencia na inhibítory integrázy. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tivicay sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy je lepšie užívať Tivicay s jedlom, aby sa zvýšila expozícia (najmä u pacientov s mutáciami Q148) (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Tivicay sa nesmie podávať súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi transportéra 2 organických katiónov (*organic cation transporter 2*, OCT2) vrátane, ale nie výlučne fampridínu (známeho aj ako dalfampridín; pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Rezistencia na inhibítory integrázy osobitného významu

Pri rozhodovaní o použití dolutegraviru v prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy treba vziať do úvahy, že účinok dolutegraviru je značne oslabený pri kmeňoch vírusu prechovávajúcich mutáciu Q148 + ≥ 2 sekundárne mutácie spomedzi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (pozri časť 5.1). Nie je isté, v akom rozsahu dolutegravir poskytuje dodatočnú účinnosť v prítomnosti takejto rezistencie na inhibítory integrázy (pozri časť 5.2).

Reakcie z precitlivenosti

Pri podávaní dolutegraviru boli hlásené reakcie z precitlivenosti a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými príznakmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky reakcií z precitlivenosti (ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov, horúčkou, celkovou malátnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, rankami v ústach, konjunktivitídou, opuchom tváre, eozinofíliou, angioedémom), podávanie dolutegraviru a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť. Má sa sledovať klinický stav vrátane pečeňových aminotransferáz a bilirubínu. Oddialenie ukončenia liečby dolutegravikom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa precitlivenosti môže viesť k život ohrozujúcej alergickej reakcii.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (*Combination Antiretroviral Therapy*, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

U niektorých pacientov, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo C, boli na začiatku liečby dolutegravikom pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktívácie. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. Je potrebná zvláštna starostlivosť pri nasadzovaní alebo udržiavaní efektívnej liečby hepatitídy B (s odvolaním sa na odporúčania pre liečbu), keď sa liečba založená na dolutegravire začína u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B (pozri časť 4.8).

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že dolutegravir alebo akýkoľvek iný antiretrovirusový liek nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Liekové interakcie

V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa treba vyhnúť faktorom, ktoré znižujú expozíciu dolutegraviru. Týka sa to aj súbežného podávania liekov, ktoré znižujú expozíciu dolutegraviru (napr. antacidum obsahujúce horčík/hliník, výživové doplnky s obsahom železa a vápnika, multivitamíny a induktory enzýmov, etravirín (bez posilnených inhibítorov proteázy), tipranavir/ritonavir, rifampicín, ľubovník bodkovaný a niektoré antiepileptické lieky) (pozri časť 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrácie metformínu. Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5). Metformín sa eliminuje obličkami, a preto je dôležité kontrolovať funkciu obličiek, keď sa podáva súbežne s dolutegravikom. Táto kombinácia môže zvýšiť riziko vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (štádium 3a, klírens kreatinínu [CrCl] 45 - 59 ml/min) a pri jej podávaní sa odporúča obozretnosť. Má sa dôsledne zvážiť zníženie dávky metformínu.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART boli hlásené prípady osteonekrózy. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Lamivudín a dolutegravir

Režim s dvojkombináciou dolutegravir 50 mg jedenkrát denne a lamivudín 300 mg jedenkrát denne sa skúmal v dvoch rozsiahlych randomizovaných a zaslepených štúdiách, GEMINI 1 a GEMINI 2 (pozri časť 5.1). Tento režim je vhodný na liečbu infekcie HIV-1, iba keď nie je prítomná preukázaná alebo suspektná rezistencia na inhibítory integrázy alebo na lamivudín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na farmakokinetiku dolutegraviru

V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa treba vyhnúť všetkým faktorom, ktoré znižujú expozíciu dolutegraviru.

Dolutegravir sa eliminuje hlavne metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1. Dolutegravir je taktiež substrátom UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp a BCRP; lieky, ktoré indukujú tieto enzýmy preto môžu znižovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru a znižovať terapeutický účinok dolutegraviru (pozri tabuľku 2). Súbežné podávanie dolutegraviru a iných liekov, ktoré inhibujú tieto enzýmy, môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru (pozri tabuľku 2).

Absorpciu dolutegraviru znižujú niektoré antacidá (pozri tabuľku 2).

Účinok dolutegraviru na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vivo* dolutegravir nemal účinok na midazolam, skúšobný substrát CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vivo* a/alebo *in vitro* sa neočakáva, že by dolutegravir ovplyvňoval farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi nejakého významného enzýmu alebo transportéra, ako napríklad CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (viac informácií, pozri časť 5.2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval renálny transportér 2 organických katiónov (*organic cation transporter 2*, OCT2) a efluxný transportér MATE-1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*). V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klírensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE-1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 a/alebo MATE-1 (napr. fampridín [známy aj ako dalfampridín], metformín) (pozri tabuľku 2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval transportéry organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sú zodpovedné za vychytávanie v obličkách. Na základe nedostatočného účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibícia OAT1 *in vivo* nepravdepodobná. Inhibícia OAT3 *in vivo* sa nesledovala. Dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OAT3.

Preukázané a teoretické interakcie s vybranými antiretrovirotikami a s neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka s interakciami

Interakcie medzi dolutegravirom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 2 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „C_{max}“, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „C_τ“).

Tabuľka 2: Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antivirotiká proti HIV-1		
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirín ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy znížil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s etravirínom bez posilnených inhibítorov proteázy. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. Dolutegravir sa u pacientov rezistentných na INI nemá používať s etravirínom bez súbežného podávania atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru alebo lopinaviru/ritonaviru (pozri ďalej v tabuľke).
Lopinavir/ritonavir + etravirín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir/ritonavir + etravirín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s efavirenzom. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa majú zvažovať alternatívne kombinácie, ktoré nezahŕňajú efavirenz (pozri časť 4.4).
Nevirapín	Dolutegravir ↓ (Nesledované, očakáva sa podobné zníženie expozície ako sa pozorovalo pri efavirenze, v dôsledku indukcie)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s nevirapínom. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa majú zvažovať alternatívne kombinácie, ktoré nezahŕňajú nevirapín (pozri časť 4.4).

Rilpivirín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Inhibítory proteázy</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tivicay sa nemá podávať v dávke vyššej ako 50 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom (pozri časť 5.2) kvôli chýbajúcim údajom.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tivicay sa nemá podávať v dávke vyššej ako 50 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom (pozri časť 5.2) kvôli chýbajúcim údajom.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavikom. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa treba tejto kombinácii vyhnúť (pozri časť 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	V neprítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy nie je potrebná žiadna úprava dávky. V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa majú zvážiť alternatívne kombinácie, ktoré nezahŕňajú fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Iné antivirotiká		
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nezmenil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v klinicky významnej miere. Dolutegravir nezmenil plazmatickú koncentráciu daklatasviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Iné lieky		
<i>Blokátor draslíkových kanálov</i>		
Fampridín (známy aj ako dalfampridín)	Fampridín ↑	Súbežné podávanie dolutegraviru môže zapríčiniť záchvaty kŕčov z dôvodu zvýšenej plazmatickej koncentrácie fampridínu spôsobenej inhibíciou transportéra OCT2; súbežné podávanie sa nesledovalo. Súbežné podávanie fampridínu s dolutegravirom je kontraindikované.
<i>Antikonvulzíva</i>		
Karbamazepín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s karbamazepínom. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. U pacientov rezistentných na INI sa majú vždy, keď je to možné, použiť alternatívy karbamazepínu.
Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. U pacientov rezistentných na INI sa majú vždy, keď je to možné, použiť alternatívne kombinácie, ktoré neobsahujú tieto induktory metabolických enzýmov.
<i>Azolové antimykotiká</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Na základe údajov získaných pri iných inhibítoroch CYP3A4 sa neočakáva výrazné zvýšenie.
<i>Rastlinné lieky</i>		
Ľubovník bodkovaný	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s ľubovníkom bodkovaným. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. U pacientov rezistentných na INI sa majú vždy, keď je to možné, použiť alternatívne kombinácie, ktoré neobsahujú ľubovník bodkovaný.
<i>Antacidá a výživové doplnky</i>		
Antacidum obsahujúce horčík/hliník	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Antacidum obsahujúce horčík/hliník sa má užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania dolutegraviru (minimálne 2 hodiny po jeho užití alebo 6 hodín pred jeho užitím).

Výživové doplnky s obsahom vápnika	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania dolutegraviru (minimálne 2 hodiny po jeho užití alebo 6 hodín pred jeho užitím).
Výživové doplnky s obsahom železa	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	
Multivitamín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednizón	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Antidiabetiká</i>		
Metformín	Metformín ↑ Dolutegravir ↔ Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne: Metformín AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg dvakrát denne: Metformín AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť úprava dávky metformínu, keď sa podáva súbežne s dolutegravirom, kvôli zvýšenému riziku vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšenej koncentrácie metformínu (pozri časť 4.4).
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Rifampicín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom v neprítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy. U pediatrických pacientov sa má jedenkrát denne podávaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti podávať dvakrát denne. V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa treba tejto kombinácii vyhnúť (pozri časť 4.4).
Rifabutín	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		

Etinylestradiol (EE) a norelgestromín (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemal žiaden farmakodynamický účinok na luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH) a gestagén. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s dolutegravirom.
<i>Analgetiká</i>		
Metadón	Dolutegravir ↔ Metadón ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky niektorého z liečiv.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o možnom riziku porúch neurálnej trubice v súvislosti s dolutegravirom (pozri nižšie), čo zahŕňa zváženie účinných antikoncepčných opatrení.

Ak žena plánuje tehotenstvo, prínosy a riziká pokračovania v liečbe dolutegravirom sa majú s pacientkou prediskutovať.

Gravidita

Skúsenosti u ľudí získané v štúdiu zameranej na monitorovanie (*surveillance*) výsledkov tehotenstiev v Botswane ukazujú malé zvýšenie výskytu porúch neurálnej trubice; 7 prípadov na 3 591 pôrodov (0,19 %; 95 % IS: 0,09 %, 0,40 %) u matiek, ktoré boli v čase počatia liečené režimami obsahujúcimi dolutegravir, v porovnaní s 21 prípadmi na 19 361 pôrodov (0,11 %; 95 % IS: 0,07 %, 0,17 %) u žien, ktoré boli v čase počatia liečené režimami, ktoré neobsahovali dolutegravir.

Výskyt porúch neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %). K poruchám neurálnej trubice väčšinou dochádza počas prvých 4 týždňov embryonálneho vývinu po počatí (približne 6 týždňov po poslednej menštruácii). Ak sa potvrdí tehotenstvo v prvom trimestri počas liečby dolutegravirom, s pacientkou sa majú prediskutovať prínosy a riziká pokračovania v liečbe dolutegravirom v porovnaní s prechodom na iný antiretrovírusový režim, pričom sa má vziať do úvahy gestačný vek a kritické časové obdobie rozvoja porúch neurálnej trubice.

Analyzované údaje z *Antiretroviral Pregnancy Registry* (t. j. register, ktorý zahŕňa údaje o expozícii antiretrovírotikám v období tehotenstva na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov) nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb u viac ako 600 žien vystavených dolutegraviru počas tehotenstva, ale v súčasnosti nepostačujú na riešenie rizika porúch neurálnej trubice.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývin vrátane porúch neurálnej trubice (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že dolutegravir u zvierat prechádza placentou.

Po expozícii v druhom a treťom trimestri tehotenstva nevyplynuli z viac ako 1 000 výsledkov žiadne dôkazy o zvýšenom riziku toxicity pre plod/novorodenca. Dolutegravir sa môže počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva používať v prípade, ak očakávaný prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dolutegravir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali vylučovanie dolutegraviru do mlieka. U potkanov v období laktácie, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka 50 mg/kg na 10. deň po pôrode, sa dolutegravir zistil v mlieku v koncentráciách typicky vyšších ako v krvi. Odporúča sa, aby matky infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch dolutegraviru na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky dolutegraviru na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba informovať, že počas liečby dolutegravirom boli hlásené závraty. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na dolutegravir.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou, pozorovanou u jednotlivého pacienta, bola reakcia z precitlivenosti, ktorá zahŕňala vyrážku a závažné účinky na pečeň (pozri časť 4.4). Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami vznikajúcimi počas liečby boli nauzea (13 %), hnačka (18 %) a bolesť hlavy (13 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, o ktorých sa usúdilo, že majú prinajmenšom možnú súvislosť s liečbou dolutegravirom, sú uvedené podľa telového systému, orgánovej triedy a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie

Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivosť (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Syndróm imunitnej reaktívacie (pozri časť 4.4)**
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
	Časté	Nezvyčajné sny
	Časté	Depresia
	Časté	Úzkosť
	Menej časté	Samovražedné myšlienky*, pokus o samovraždu* *najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze.
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Vracanie
	Časté	Flatulencia
	Časté	Bolesť v hornej časti brucha
	Časté	Bolesť brucha
	Časté	Brušný dyskomfort
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatitída
	Zriedkavé	Akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Časté	Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia
	Menej časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo hladiny aspartátaminotransferázy (AST)
	Časté	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK)

**pozri nižšie pod Popis vybraných nežiaducich reakcií.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

V priebehu prvého týždňa liečby dolutegravirom došlo k zvýšeniam hladiny kreatinínu v sére, ktoré zostali stabilné počas 48 týždňov. Po 48 týždňoch liečby sa pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 9,96 $\mu\text{mol/l}$. Zvýšenia hladiny kreatinínu boli porovnateľné pri rôznych základných režimoch. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné, pretože neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B alebo C

Do štúdií fázy III mohli byť zaradení pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, pokiaľ ich východiskové hodnoty biochemických vyšetrení funkcie pečene neprekračovali 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN). Bezpečnostný profil u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C bol celkovo podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C, hoci výskyt abnormalít AST a ALT bol vyšší v podskupine pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C vo všetkých liečebných skupinách. U niektorých pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C boli na začiatku liečby dolutegravirom pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktívacie, hlavne u tých, u ktorých bola liečba proti hepatitíde B ukončená (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Hlásené boli aj autoimunitné poruchy (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Na základe obmedzených dostupných údajov získaných u detí a dospievajúcich (vo veku od 6 až do menej ako 18 rokov a vážiach aspoň 15 kg) sa nezistili žiadne ďalšie typy nežiaducich reakcií okrem tých, ktoré sa pozorovali v populácii dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním dolutegravirom.

Obmedzené skúsenosti s jednorazovými vyššími dávkami (do 250 mg u zdravých osôb) neodhalili žiadne špecifické príznaky alebo prejavy okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii. K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania dolutegravirom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním. Keďže dolutegravir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že by sa významne odstraňoval dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká,
ATC kód: J05AX12

Mechanizmus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Hodnota IC₅₀ (50 % inhibičnej koncentrácie) dolutegraviru v rôznych laboratórnych kmeňoch pri použití PBMC (*periferal blood mononuclear cells* - mononukleárných buniek periférnej krvi) bola 0,5 nmol/l a pri použití MT-4 buniek sa pohybovala v rozmedzí od 0,7 do 2 nmol/l. Podobné hodnoty IC₅₀ sa pozorovali pre klinické izoláty bez akéhokoľvek významného rozdielu medzi podtypmi; v paneli 24 HIV-1 izolátov podtypov (*clades*) A, B, C, D, E, F a G a skupiny O bola priemerná hodnota IC₅₀ 0,2 nmol/l (rozmedzie 0,02 - 2,14). Priemerná hodnota IC₅₀ pre 3 HIV-2 izoláty bola 0,18 nmol/l (rozmedzie 0,09 - 0,61).

Antivírusová aktivita pri kombinácii s inými antivirotikami

V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri dolutegravire a iných testovaných antiretrovirotikách: pri stavudíne, abakavire, efavirenze, nevirapíne, lopinavire, amprenavire, enfuvirtide, maraviroku a raltegravire. Okrem toho sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri dolutegravire a adefovire a ribavirín nemal žiaden zjavný vplyv na účinok dolutegraviru.

Vplyv ľudského séra

V 100 % ľudskom sére bol priemerný posun v účinnosti v dôsledku väzby na bielkoviny 75-násobný, čo viedlo k hodnote IC₉₀ upravenej vzhľadom na bielkoviny rovnajúcej sa 0,064 µg/ml.

Rezistencia

Rezistencia v podmienkach in vitro

Na sledovanie vývoja rezistencie v podmienkach *in vitro* sa používa sériové pasážovanie. Pri použití laboratórneho kmeňa HIV-1 IIIIB počas pasážovania trvajúceho 112 dní sa vyselektované mutácie objavovali pomaly, so substitúciami na pozíciách S153Y a F, čo malo za následok maximálnu násobnú zmenu v citlivosti (*fold change*, FC) rovnajúcu sa 4 (rozmedzie 2 - 4). Tieto mutácie neboli vyselektované u pacientov liečených dolutegravirom v klinických štúdiách. Pri použití kmeňa NL432 boli vyselektované mutácie E92Q (FC 3) a G193E (tiež FC 3). Mutácia E92Q bola vyselektovaná u pacientov s už existujúcou rezistenciou na raltegravir, ktorí boli následne liečení dolutegravirom (je uvedená ako sekundárna mutácia súvisiaca s dolutegravirom).

V ďalších selekčných experimentoch s použitím klinických izolátov podtypu B sa pozorovala mutácia R263K vo všetkých piatich izolátoch (po 20 týždňoch a neskôr). V izolátoch podtypu C (n = 2) a podtypu A/G (n = 2) bola vyselektovaná substitúcia v integráze R263K v jednom izoláte a G118R v dvoch izolátoch. V programe klinických štúdií bola substitúcia R263K hlásená u dvoch individuálnych pacientov s podtypmi B a C, ktorí boli po predchádzajúcej ART a bez predchádzajúcej liečby INI, ale bez vplyvu na citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*. Substitúcia G118R znižuje citlivosť na dolutegravir pri miestne cielených mutantoch (t.j. pri mutantoch vytvorených metódami miestne cielenej mutagenézy) (FC 10), ale nezistila sa u pacientov liečených dolutegravirom v programe klinických štúdií fázy III.

Primárne mutácie súvisiace s raltegravírom/elvitegravírom (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q a T66I) neovplyvňujú citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*, keď sú prítomné ako jednotlivé mutácie. Keď sa mutácie uvádzané ako sekundárne mutácie súvisiace s inhibítormi integrázy (súvisiace s raltegravírom/elvitegravírom) pridajú k týmto primárnym mutáciám v experimentoch s miestne cielenými mutantmi, citlivosť na dolutegravir je stále nezmenená (FC < 2 v porovnaní s divokým typom vírusu), s výnimkou prípadu mutácií Q148, pri ktorej sa zistila FC 5 - 10 alebo vyššia pri kombináciách s niektorými sekundárnymi mutáciami. Vplyv mutácií Q148 (H/R/K) sa overil aj v experimentoch s pasážovaním s miestne cielenými mutantmi. V sériovom pasážovaní s kmeňom NL432, ktoré sa začalo s miestne cielenými mutantmi prechovávajúcimi mutáciu N155H alebo E92Q, sa nepozorovala žiadna ďalšia selekcia rezistencie (FC okolo 1 zostala nezmenená). Naopak, keď sa začalo s mutantmi prechovávajúcimi mutáciu Q148H (FC 1), pozorovali sa rôzne sekundárne mutácie s následným zvýšením FC na hodnoty > 10.

Klinicky relevantná fenotypová hraničná hodnota (FC v porovnaní s divokým typom vírusu) sa nestanovila; genotypová rezistencia bola lepším predpovedným faktorom výsledku.

Sedemstopäť izolátov rezistentných na raltegravir získaných od pacientov predtým liečených raltegravírom bolo analyzovaných na citlivosť na dolutegravir. Dolutegravir má FC nižšiu ako alebo rovnajúcu sa 10 proti 94 % zo 705 klinických izolátov.

Rezistencia v podmienkach in vivo

U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + 2 NRTI (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy) v štúdiách fázy IIb a fázy III, sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI (n = 1 118, sledovanie trvajúce 48 - 96 týždňov).

U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + lamivudín v štúdiách GEMINI až do 48. týždňa (n = 716) sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI.

U pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcich terapií, ale ktorí predtým neboli liečení inhibítorom integrázy (štúdia SAILING), sa pozorovali substitúcie súvisiace s inhibítorom integrázy u 4/354 pacientov (sledovanie trvajúce 48 týždňov) liečených dolutegravirom podávaným v kombinácii so základným režimom (*background regimen*, BR) zvoleným skúšajúcim lekárom. Dve z týchto štyroch osôb mali jedinečnú substitúciu v integráze R263K, s maximálnou FC 1,93, jedna osoba mala polymorfnú substitúciu v integráze V151V/I, s maximálnou FC 0,92 a jedna osoba mala už existujúce mutácie v integráze a predpokladá sa, že predtým bola liečená inhibítorom integrázy alebo bola infikovaná vírusom rezistentným na inhibítory integrázy prostredníctvom prenosu vírusu. Mutácia R263K bola vyselektovaná aj v podmienkach *in vitro* (pozri vyššie).

V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy (štúdia VIKING-3) boli vyselektované nasledujúce mutácie u 32 pacientov s protokolom definovaným virologickým zlyhaním (PDVF) do 24. týždňa a s párovanými genotypmi (všetci boli liečení dolutegravirom 50 mg dvakrát denne + liečivami podávanými v rámci optimalizovaného základného režimu): 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) a N155H (n = 1) a E157E/Q (n = 1). Rezistencia na inhibítory integrázy vznikajúca počas liečby sa typicky objavila u pacientov, ktorí mali v anamnéze mutáciu Q148 (zistenú na začiatku štúdie alebo v minulosti). U 5 ďalších pacientov došlo k PDVF medzi 24. a 48. týždňom a 2 z týchto 5 pacientov mali mutácie vznikajúce počas liečby. Pozorované mutácie vznikajúce počas liečby alebo kombinácie mutácií boli L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Štúdia VIKING-4 skúmala dolutegravir (plus optimalizovanú základnú liečbu) u osôb s primárnou genotypovou rezistenciou na INI pri skríningu u 30 osôb. Pozorované mutácie vznikajúce počas liečby sa zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v štúdiu VIKING-3.

Účinky na elektrokardiogram

Pri dávkach približne trojnásobne prekračujúcich klinickú dávku sa nepozorovali významné účinky na QTc interval.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Predtým neliečení pacienti

Účinnosť dolutegraviru u HIV-infikovaných, predtým neliečených osôb je založená na analýze 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, medzinárodných, dvojito zaslepených, aktívnym komparátorom kontrolovaných klinických skúšaní, SPRING-2 (ING113086) a SINGLE (ING114467). Jeho účinnosť podporujú 96-týždňové údaje z otvorenej, randomizovanej a aktívnym komparátorom kontrolovanej štúdie FLAMINGO (ING114915) a dodatočné údaje z otvorenej fázy štúdie SINGLE trvajúcej do 144. týždňa. Účinnosť dolutegraviru v kombinácii s lamivudínom u dospelých podporujú 48-týždňové údaje týkajúce sa primárneho cieľa z dvoch identických 148-týždňových, randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených štúdií noninferiority, GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543).

V SPRING-2 bolo randomizovaných 822 dospelých a bola im podaná aspoň jedna dávka buď dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne, alebo raltegraviru (RAL) 400 mg dvakrát denne, pričom obidva sa podávali buď s ABC (abakavir)/3TC (lamivudín), alebo s TDF (tenofovir)/FTC (emtricitabín). Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 36 rokov, 14 % bolo žien, 15 % bolo inej ako belošskej rasy, 11 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy B a/alebo C a 2 % mali infekciu HIV v štádiu C podľa CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb), tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

V SINGLE bolo randomizovaných 833 osôb a bola im podaná aspoň jedna dávka buď dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne s fixnou dávkou abakaviru-lamivudínu (DTG + ABC/3TC), alebo fixná dávka efavirenzu-tenofoviru-emtricitabínu (EFV/TDF/FTC). Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 35 rokov, 16 % bolo žien, 32 % bolo inej ako belošskej rasy, 7 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy C a 4 % mali infekciu HIV v štádiu C podľa CDC, tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Primárny cieľ a ďalšie výsledky v 48. týždni (vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových kovariantov) získané v SPRING-2 a SINGLE sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Odpoveď na liečbu v SPRING-2 a SINGLE v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus, < 50 kópií/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg dvakrát denne + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jedenkrát denne N = 414	EFV/TDF/FTC jedenkrát denne N = 419
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Rozdiel medzi liečbami*	2,5 % (95 % IS: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % IS: 2,5 %, 12,3 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov				
Východisková vírusová záťaž (kópie/ml)				
≤ 100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 až < 350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
NRTI v základnom režime				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
Pohlavie				
Mužské	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Ženské	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Rasa				
Belošská	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerický/africký pôvod/iné	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Vek (roky)				
< 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 %)
Priemerná zmena počtu CD4 oproti východiskovému počtu	230	230	246‡	187‡
<p>* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory. † Zahŕňa osoby, ktoré zmenili BR na novú liekovú skupinu alebo ktorých zmenená BR nebola povolená protokolom, alebo ktoré ukončili liečbu kvôli nedostatočnej účinnosti pred 48. týždňom (len v štúdiu SPRING-2), osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni. ‡ Upravený priemerný rozdiel medzi liečbami bol štatisticky významný (p < 0,001)</p>				

V 48. týždni bol dolutegravir noninferiorný oproti raltegraviru v štúdiu SPRING-2 a dolutegravir + ABC/3TC bol superiorný oproti efavirenzu/TDF/FTC ($p = 0,003$) v štúdiu SINGLE, tabuľka 4 uvedená vyššie. V SINGLE bol medián času do dosiahnutia vírusovej supresie kratší u pacientov liečených dolutegravirom (28 oproti 84 dňom, ($p < 0,0001$), analýza bola vopred špecifikovaná a upravená vzhľadom na multiplicitu).

V 96. týždni sa výsledky zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v 48. týždni. V SPRING-2 bol dolutegravir stále noninferiorný oproti raltegraviru (vírusová supresia u 81 % oproti 76 % pacientov) a priemerná zmena počtu CD4 buniek bola 276 oproti 264 bunkám/mm³, v uvedenom poradí. V SINGLE bol dolutegravir + ABC/3TC stále superiorný oproti EFV/TDF/FTC (vírusová supresia u 80 % oproti 72 %, rozdiel medzi liečbami 8,0 % (2,3; 13,8), $p = 0,006$ a upravená priemerná zmena počtu CD4 buniek bola 325 oproti 281 bunkám/mm³, v uvedenom poradí. V 144. týždni otvorenej fázy štúdie SINGLE bola virologická supresia zachovaná, pričom v skupine s dolutegravirom + ABC/3TC (71 %) bola superiorna oproti skupine s EFV/TDF/FTC (63 %) a rozdiel medzi liečbami bol 8,3 % (2,0; 14,6).

V FLAMINGO (ING114915), čo bola otvorená, randomizovaná a aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia, bola 484 dospelým infikovaným HIV-1, ktorí boli bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, podaná jedna dávka buď dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne ($n = 242$), alebo darunaviru/ritonaviru (DRV/r) 800 mg/100 mg jedenkrát denne ($n = 242$), pričom obidva sa podávali buď s ABC/3TC, alebo s TDF/FTC. Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 34 rokov, 15 % bolo žien, 28 % bolo inej ako belošskej rasy, 10 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy B a/alebo C a 3 % mali infekciu HIV v štádiu C podľa CDC; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. V 48. týždni bola virologická supresia (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v skupine s dolutegravirom (90 %) superiorna oproti skupine s DRV/r (83 %). Upravený rozdiel v percente a 95 % IS bol 7,1 % (0,9; 13,2), $p = 0,025$. V 96. týždni bola virologická supresia v skupine s dolutegravirom (80 %) superiorna oproti skupine s DRV/r (68 %) (upravený rozdiel medzi liečbami [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % IS: [4,7; 20,2]).

V GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543), čo boli identické 148-týždňové, randomizované, dvojito zaslepené štúdie, bolo 1 433 dospelých osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, randomizovaných buď na režim s dvojkombináciou dolutegravir 50 mg plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, alebo na režim s trojkombináciou dolutegravir 50 mg jedenkrát denne s fixnou dávkou TDF/FTC. Do štúdií boli zaradené osoby, ktoré mali pri skríningu hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA rovnú 1 000 kópiám/ml až $\leq 500\,000$ kópiám/ml. Podľa analýzy súhrnných údajov bol na začiatku štúdie medián veku pacientov 33 rokov, 15 % bolo žien, 32 % bolo inej ako belošskej rasy, 6 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy C a 9 % malo infekciu HIV v štádiu 3 podľa CDC. Približne jedna tretina pacientov bola infikovaná vírusom HIV iného podtypu ako B; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. V 48. týždni bola virologická supresia (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v skupine s dolutegravirom plus lamivudínom noninferiorna oproti skupine s dolutegravirom plus TDF/FT, ako je uvedené v tabuľke 5. Výsledky analýzy súhrnných údajov sa zhodovali s výsledkami jednotlivých štúdií, ktoré splnili primárny cieľ (rozdiel v percentuálnom podiele pacientov s plazmatickou HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni na základe „Snapshot“ algoritmu). Upravený rozdiel bol -2,6 % (95 % IS: -6,7; 1,5) v prípade GEMINI-1 a -0,7 % (95 % IS: -4,3; 2,9) v prípade GEMINI-2, pričom vopred špecifikovaná hranica noninferiority sa rovnala 10 %.

Tabuľka 5 Odpoveď na liečbu (< 50 kópií/ml, „snapshot“) v GEMINI 1 + 2, súhrnné údaje

	DTG + 3TC (N = 716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Všetci pacienti	655/716 (91)	669/717 (93)
	upravený rozdiel -1,7 % (95 % IS: -4,4; 1,1) ^a	
Podľa východiskovej hodnoty HIV-1 RNA		
≤ 100 000 kópií/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kópií/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
Podľa počtu CD4+		
≤ 200 buniek/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 buniek/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Podľa podtypu HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Iný ako B	231/249 (93)	217/229 (95)
Virologický „rebound“ do 48. týždňa ^b		
	6 (< 1)	4 (< 1)
Priemerná zmena počtu CD4 v 48. týždni oproti východiskovému počtu, bunky/mm ³		
	224	217
^a Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory: plazmatická HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml vs > 100 000 kópií/ml) a počet CD4+ buniek (≤ 200 buniek/mm ³ vs > 200 buniek/mm ³).		
^b Potvrdené zvýšenie plazmatickej hladiny HIV-1 RNA na ≥ 200 kópií/ml po predchádzajúcej potvrdenej supresii na < 200 kópií/ml.		

Rezistencia vznikajúca počas liečby u predtým neliečených pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby

Počas 96 týždňov v štúdiách SPRING-2 a FLAMINGO a 144 týždňov v štúdiu SINGLE sa v skupinách s liečbou obsahujúcou dolutegravir nepozorovali žiadne prípady primárnej rezistencie vznikajúcej počas liečby na inhibítory integrázy alebo NRTI. Pokiaľ ide o skupiny s komparátormi, u pacientov liečených darunavirom/r v štúdiu FLAMINGO sa takisto nezistila rezistencia vznikajúca počas liečby. V štúdiu SPRING-2 došlo u štyroch osôb v skupine s RAL k zlyhaniu liečby v dôsledku významných mutácií súvisiacich s NRTI a jedna osoba mala rezistenciu na raltegravir; v štúdiu SINGLE došlo u šiestich pacientov v skupine s EFV/TDF/FTC k zlyhaniu liečby v dôsledku mutácií súvisiacich s rezistenciou na NNRTI a u jednej osoby sa vyvinula významná mutácia súvisiaca s NRTI. Počas 48 týždňov v štúdiách GEMINI-1 a GEMINI-2 sa v skupine s DTG+3TC ani v skupine s komparátorom DTG+TDF/FTC nepozorovali žiadne prípady vzniku rezistencie na inhibítory integrázy alebo NRTI.

Pacienti, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcej liečby, ale ktorí predtým neboli vystavení pôsobeniu inhibítorov integrázy

V medzinárodnej, multicentrickej, dvojito zaslepenej štúdiu SAILING (ING111762) bolo randomizovaných 719 dospelých infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej antiretroviruovej terapii (ART) a ktorým bol podávaný buď dolutegravir 50 mg jedenkrát denne, alebo raltegravir 400 mg dvakrát denne so základným režimom zvoleným skúšajúcim lekárom, ktorý zahŕňal najviac dva lieky (vrátane aspoň jedného plne účinného lieku). Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 43 rokov, 32 % bolo žien, 50 % bolo inej ako belošskej rasy, 16 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy B a/alebo C a 46 % malo infekciu HIV v štádiu C podľa CDC. Na začiatku štúdie mali všetci pacienti rezistenciu na aspoň dve skupiny antiretrovirov a 49 % osôb malo rezistenciu na aspoň 3 skupiny antiretrovirov.

Výsledky v 48. týždni (vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových kovariantov) získané v štúdiu SAILING sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Odpoveď na liečbu v štúdiu SAILING v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus, < 50 kópií/ml)

	Dolutegravir 50 mg jedenkrát denne + BR N = 354§	RAL 400 mg dvakrát denne + BR N = 361§
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	71 %	64 %
Upravený rozdiel medzi liečbami‡	7,4 % (95 % IS: 0,7 %, 14,2 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede	20 %	28 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov		
Východisková vírusová záťaž (kópie/ml)		
≤ 50 000 kópií/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50 000 kópií/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm³)		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 až < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 až < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (72 %)
Základný režim		
Skóre genotypovej citlivosti* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Skóre genotypovej citlivosti* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Použitie DRV v základnom režime		
Bez použitia DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Použitie DRV s primárnymi mutáciami súvisiacimi s PI	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Použitie DRV bez primárnych mutácií súvisiacich s PI	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Pohlavie		
Muži	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Ženy	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Rasa		
Belošská	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerický/africký pôvod/iné	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Vek (roky)		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
Podtyp HIV		
Podtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Podtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Iné†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Priemerné zvýšenie počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm ³)	162	153

‡ Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
§ 4 osoby boli vylúčené z analýzy účinnosti kvôli integrite údajov na jednom pracovisku štúdie
* Skóre genotypovej citlivosti (*Genotypic Susceptibility Score, GSS*) bolo definované ako celkový počet antiretrovirov v BR, na ktoré vírusový izolát osoby vykazoval citlivosť na začiatku štúdie na základe testov genotypovej rezistencie.
† Iné podtypy zahŕňali: komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14) alebo iné < 10.

V štúdiu SAILING bola v 48. týždni virologická supresia (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v skupine s Tivicayom (71 %) štatisticky lepšia ako v skupine s raltegravírom (64 %) (p = 0,03).

Pri liečbe Tivicayom došlo k zlyhaniu liečby v dôsledku rezistencie na inhibítory integrázy vznikajúcej počas liečby u štatisticky nižšieho počtu pacientov (4/354, 1 %) ako pri liečbe raltegravírom (17/361, 5 %) (p = 0,003) (podrobné údaje si pozrite vyššie v odseku „Rezistencia v podmienkach *in vivo*“).

Pacienti, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcej liečby, ktorá zahŕňala inhibitor integrázy (a rezistenciu na inhibitory integrázy)

V multicentrickej, otvorenej štúdií s jednou skupinou, VIKING-3 (ING112574), bol dospelým infikovaným HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej ART a ktorí mali virologické zlyhanie a rezistenciu na raltegravir a/alebo elvitegravir preukázanú v súčasnosti alebo v minulosti, podávaný Tivicay 50 mg dvakrát denne so súčasným zlyhávajúcim základným režimom počas 7 dní, ale s optimalizovanou základnou ART od 8. dňa. Do štúdie bolo zaradených 183 pacientov, pričom 133 pacientov malo rezistenciu na INI pri skríningu a 50 pacientov malo rezistenciu preukázanú len v minulosti (a nie pri skríningu). Raltegravir/elvitegravir boli súčasťou súčasného zlyhávajúceho režimu u 98/183 pacientov (a súčasťou predchádzajúcich zlyhávajúcich terapií u ostatných). Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 48 rokov, 23 % bolo žien, 29 % bolo inej ako belošskej rasy a 20 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy B a/alebo C. Priemerný východiskový počet CD4+ bol 140 buniek/mm³, medián trvania predchádzajúcej ART bol 14 rokov a 56 % malo infekciu HIV v štádiu C podľa CDC. Na začiatku štúdie vykazovali osoby rezistenciu na viaceré skupiny antiretrovirotik: 79 % malo rezistenciu na ≥ 2 NRTI, 75 % malo rezistenciu na ≥ 1 NNRTI (nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) a 71 % malo významné mutácie súvisiace s rezistenciou na ≥ 2 PI; 62 % malo non-R5 vírus.

Na 8. deň (primárny cieľ) bola priemerná zmena v HIV RNA oproti východiskovej hodnote $-1,4 \log_{10}$ kópií/ml (95 % IS $-1,3$ až $-1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Odpoveď na liečbu súvisela s profilmi mutácií súvisiacimi s INI na začiatku liečby, ako je uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Virologická odpoveď (8. deň) po 7 dňoch funkčnej monoterapie, u pacientov s RAL/EVG ako súčasťou súčasnej zlyhávajúcej liečby, VIKING-3

Východiskové parametre	DTG 50 mg dvakrát denne N = 88*		
	n	Priemerná (SD) plazmatická HIV-1 RNA \log_{10} kópií/ml	Medián
Skupina odvodených mutácií v integráze (IN) na začiatku liečby pri pokračujúcej liečbe RAL/EVG			
Primárna mutácia iná ako Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Sekundárna mutácia Q148 + 1 ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Sekundárna mutácia Q148 + ≥ 2 ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Z 98 pacientov liečených RAL/EVG ako súčasťou súčasnej zlyhávajúcej liečby malo 88 zistiteľné primárne mutácie súvisiace s INI na začiatku štúdie a výsledok plazmatickej HIV-1 RNA na 8. deň, čo bolo potrebné pre hodnotenie

^a Zahŕnuté boli primárne mutácie v IN súvisiace s rezistenciou: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

^b Sekundárne mutácie spomedzi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

U pacientov bez primárnej mutácie zistenej na začiatku liečby (N = 60) (t.j. RAL/EVG neboli súčasťou súčasnej zlyhávajúcej liečby) došlo na 8. deň k zníženiu vírusovej záťaže o $1,63 \log_{10}$.

Po fáze funkčnej monoterapie mali osoby príležitosť znovu optimalizovať svoj základný režim, keď to bolo možné. Výskyt celkovej odpovede na liečbu dosiahnutej počas 24 týždňov liečby sa u 69 % (126/183) spravidla udržal počas 48 týždňov, pričom 116/183 (63 %) pacientov malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (ITT-E, „Snapshot“ algoritmus). Keď boli konkrétne z analýzy populácie s virologickým výsledkom (Virological Outcome (VO) populácia) vylúčení pacienti, ktorí ukončili liečbu z dôvodu neúčinnosti, a pacienti s významnými odchýlkami od protokolu (nesprávne

dávkovanie dolutegraviru, súbežné užitie nepovoleného lieku), zodpovedajúci výskyt odpovede na liečbu bol 75 % (120/161, 24. týždeň) a 69 % (111/160, 48. týždeň).

Výskyt odpovede na liečbu bol nižší, keď bola na začiatku liečby prítomná mutácia Q148 a najmä v prítomnosti ≥ 2 sekundárnych mutácií, tabuľka 8. Celkové skóre citlivosti (*overall susceptibility score*, OSS) optimalizovaného základného režimu (OBR) nesúviselo s odpoveďou na liečbu v 24. týždni ani s odpoveďou na liečbu v 48. týždni.

Tabuľka 8 Odpoveď na liečbu podľa rezistencie na začiatku štúdie, VIKING-3, populácia s VO (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, „Snapshot“ algoritmus)

Skupina odvodených mutácií v IN	24. týždeň (N = 161)					48. týždeň (N = 160)
	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Celkovo	Celkovo
Žiadna primárna mutácia v IN ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primárna mutácia iná ako Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundárna mutácia ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundárne mutácie ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Rezistencia na INI preukázaná len v minulosti alebo fenotypovo. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: kombinovaná genotypová a fenotypová rezistencia (Sieťové hodnotenie od spoločnosti Monogram Biosciences)						

V štúdií VIKING-3 bola priemerná zmena počtu CD4+ T-buniek oproti východiskovému počtu na základe pozorovaných údajov 61 buniek/mm³ v 24. týždni a 110 buniek/mm³ v 48. týždni.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií VIKING-4 (ING116529) bolo 30 dospelých infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej ART a ktorí mali primárnu genotypovú rezistenciu na INI pri skríningu, randomizovaných na liečbu dolutegravirom 50 mg dvakrát denne, alebo placebom, ktoré sa podávali so súčasťou zlyhávajúcou liečbou počas 7 dní, po ktorej nasledovala fáza otvorenej liečby u všetkých osôb liečených dolutegravirom. Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 49 rokov, 20 % bolo žien, 58 % bolo inej ako belošskej rasy a 23 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy B a/alebo C. Priemerný východiskový počet CD4+ bol 160 buniek/mm³, medián trvania predchádzajúcej ART bol 13 rokov a 63 % malo infekciu HIV v štádiu C podľa CDC. Na začiatku štúdie vykazovali osoby rezistenciu na viaceré skupiny antiretrovirov: 80 % malo rezistenciu na ≥ 2 NRTI, 73 % malo rezistenciu na ≥ 1 NNRTI a 67 % malo významné mutácie súvisiace s rezistenciou na ≥ 2 PI; 83 % malo non-R5 vírus. Na začiatku štúdie malo 16 z 30 osôb (53 %) vírus Q148. Primárny cieľ na 8. deň ukázal, že dolutegravir 50 mg dvakrát denne bol účinnejší ako placebo, pričom upravený priemerný rozdiel medzi liečbami týkajúci sa zmeny v plazmatickej HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote bol $-1,2 \log_{10}$ kópií/ml (95 % IS $-1,5$ až $-0,8 \log_{10}$ kópií/ml, $p < 0,001$). Na 8. deň sa odpoveď na liečbu v tejto placebom kontrolovanej štúdií plne zhodovali s odpoveďami na liečbu pozorovanými v štúdií VIKING-3 (nekontrolovanej placebom), vrátane odpovedí na liečbu podľa kategórií rezistencie na inhibitory integrázy na začiatku liečby. V 48. týždni malo 12/30 (40 %) osôb HIV RNA < 50 kópií/ml (ITT-E, „Snapshot“ algoritmus).

Na základe kombinovanej analýzy VIKING-3 a VIKING-4 ($n = 186$, populácia s VO) bol podiel osôb s HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni 123/186 (66 %). Podiel osôb s HIV RNA < 50 kópií/ml bol 96/126 (76 %) u osôb bez mutácie Q148, 22/41 (54 %) u osôb s mutáciou Q148 + 1 sekundárnou mutáciou a 5/19 (26 %) u osôb s mutáciou Q148+ ≥ 2 sekundárnymi mutáciami.

Pediatrická populácia

V 48-týždňovej, multicentrickej, otvorenej štúdií fázy I/II (P1093/ING112578) sa hodnotili farmakokinetické parametre, bezpečnosť, tolerabilita a účinnosť Tivicayu v kombinovaných režimoch u predtým liečených detí a dospievajúcich infikovaných HIV-1, ktorí dovtedy neboli liečení INI (vo veku od 6 až do menej ako 18 rokov). Osoby boli stratifikované podľa veku a boli liečené Tivicayom (70 mg užívaných ako 35 mg dvakrát denne, n = 1; 50 mg jedenkrát denne, n = 5; 35 mg jedenkrát denne, n = 6; 25 mg jedenkrát denne, n = 8; a 20 mg jedenkrát denne, n = 3) plus OBR.

Tabuľka 9. Virologický („Snapshot“ algoritmus) a imunologický efekt liečby u osôb vo veku 6 rokov a starších v P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg jedenkrát denne + OBR	
	Kohorta I (12 až < 18 rokov) (n = 23)	Kohorta IIA (6 až < 12 rokov) (n = 23)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 24. týždni, n (%)	16 (70 %)	14 (61 %)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, n (%)	14 (61 %)	-
HIV-1 RNA < 400 kópií/ml v 24. týždni, n (%)	19 (83 %)	18 (78 %)
HIV-1 RNA < 400 kópií/ml v 48. týždni, n (%)	17 (74 %)	-
Neprítomnosť virologickej odpovede	6	3
Počet CD4+ buniek		
Priemerná zmena oproti východiskovému počtu, bunky/mm ³	84 ^a	209 ^b
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému počtu	5 % ^a	8 % ^b

^a Údaje o počte CD4+ buniek v 48. týždni boli dostupné u 22 osôb

^b Údaje o počte CD4+ buniek v 24. týždni boli dostupné u 21 osôb

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tivicayom u pediatrických pacientov s infekciou HIV vo veku od 4 týždňov do menej ako 6 rokov (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

K dispozícii nie sú údaje o použití dolutegraviru plus lamivudínu ako režimu s dvojkombináciou u pediatrických pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dolutegraviru je medzi zdravými osobami a HIV-infikovanými osobami podobná. Farmakokinetická (FK) variabilita dolutegraviru je nízka až stredná. V štúdiách fázy I so zdravými osobami sa interindividuálny CV_b% (percentuálny biologický koeficient variácie) pre AUC a C_{max} pohyboval približne od 20 do 40 % a pre C_τ od 30 do 65 % naprieč štúdiami. Interindividuálna FK variabilita dolutegraviru bola u HIV-infikovaných osôb vyššia ako u zdravých osôb. Intraindividuálna variabilita (CV_w% - percentuálny intraindividuálny koeficient variácie) je nižšia ako interindividuálna variabilita.

Bioekvivalencia nebola jednoznačne preukázaná pre 1 x 50 mg tabletu v porovnaní s 5 x 10 mg tabletami. Preto sa dávka 50 mg jedenkrát denne nemá podávať vo forme piatich 10 mg tablet.

Absorpcia

Dolutegravir sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom medián t_{max} sa dosiahne do 2 až 3 hodín po dávke podanej vo forme tablety.

Jedlo zvyšuje rozsah a spomaľuje rýchlosť absorpcie dolutegraviru. Biologická dostupnosť dolutegraviru závisí od obsahu jedla: jedlo s nízkym obsahom tuku, so stredným obsahom tuku a s vysokým obsahom tuku zvýšilo hodnotu $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru o 33 %, 41 % a 66 %, v uvedenom poradí, zvýšilo hodnotu C_{max} o 46 %, 52 % a 67 %, v uvedenom poradí, a predĺžilo t_{max} na 3, 4 a 5 hodín, v uvedenom poradí, z 2 hodín po podaní nalačno. Tieto zvýšenia môžu byť klinicky významné v prítomnosti rezistencie na niektoré inhibítory integrázy. Preto sa odporúča, aby pacienti infikovaní HIV s rezistenciou na inhibítory integrázy užívali Tivicay s jedlom (pozri časť 4.2).

Absolútna biologická dostupnosť dolutegraviru nebola stanovená.

Distribúcia

Na základe údajov získaných *in vitro* sa dolutegravir vo vysokej miere viaže ($z > 99\%$) na ľudské plazmatické bielkoviny. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý distribučný objem u HIV-infikovaných pacientov 17 l až 20 l. Väzba dolutegraviru na plazmatické bielkoviny nezávisí od koncentrácie dolutegraviru. Celkový pomer koncentrácie izotopom značenej látky súvisiacej s liekom v krvi a v plazme sa pohyboval medzi 0,441 až 0,535, čo poukazuje na minimálnu súvislosť izotopom značenej látky s bunkovými zložkami krvi. Neviazaná časť dolutegraviru v plazme je zvýšená pri nízkych hladinách sérového albumínu ($< 35\text{ g/l}$), čo sa pozorovalo u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Dolutegravir je prítomný v cerebrospinálnej tekutine (CSF). U 13 osôb bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali stabilnú dávku dolutegraviru plus abakavir/lamivudín, bola koncentrácia dolutegraviru v CSF v priemere 18 ng/ml (čo je porovnateľné s plazmatickou koncentráciou neviazaného liečiva a prevyšujúce IC_{50}).

Dolutegravir je prítomný v ženskom a mužskom genitálnom systéme. Hodnota AUC v cervikovaginálnej tekutine, v cervikálnom tkanive a vo vaginálnych tkanivách predstavovala 6 - 10 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave. Hodnota AUC v sperme predstavovala 7 % a v rektálnom tkanive 17 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave.

Biotransformácia

Dolutegravir sa primárne metabolizuje glukuronidáciou prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom CYP3A. Dolutegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme; renálna eliminácia nezmeneného liečiva je nízka ($< 1\%$ dávky). Päťdesiattri percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúmene čreva. Tridsaťdva percent celkovej perorálnej dávky sa vylučuje močom, v ktorom je zastúpený éterový glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkovej dávky), N-dealkylovaný metabolit (3,6 % celkovej dávky) a metabolit tvorený oxidáciou na benzylovom uhlíku (3,0 % celkovej dávky).

Liekové interakcie

Preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* dolutegravir nevykazuje žiadnu priamu alebo vykazuje len slabú inhibíciu ($IC_{50} > 50\text{ }\mu\text{mol/l}$) enzýmov cytochrómu P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT)1A1 alebo UGT2B7, alebo transportérov Pg-p, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 alebo MRP4. V podmienkach *in vitro* dolutegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že by dolutegravir ovplyvňoval farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi významných enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir nebol substrátom ľudských transportérov OATP 1B1, OATP 1B3 alebo OCT 1.

Eliminácia

Dolutegravir má terminálny polčas približne 14 hodín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u HIV-infikovaných pacientov približne 1 l/h.

Linearita/nelinearita

Linearita farmakokinetiky dolutegraviru závisí od dávky a liekovej formy. Po perorálnom podaní vo formách tabliet dolutegravir zvyčajne vykazoval nelineárnu farmakokinetiku s menej ako dávkovo úmernými vzostupmi plazmatickej expozície pri dávke od 2 do 100 mg; zdá sa však, že vzostupy expozície dolutegraviru sú úmerné dávke od 25 mg do 50 mg podávanej vo forme tablety. Pri dávke 50 mg dvakrát denne bola expozícia počas 24 hodín približne dvojnásobná v porovnaní s dávkou 50 mg jedenkrát denne.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V randomizovanom klinickom skúšaní zisťujúcom optimálne rozmedzie dávky sa u osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli liečené dolutegravirom v monoterapii (ING111521), preukázal rýchly a od dávky závislý antivírusový účinok, s priemerným poklesom HIV-1 RNA o 2,5 log₁₀ na 11. deň pri podávaní 50 mg dávky. Táto antivírusová odpoveď sa zachovala počas 3 až 4 dní po podaní poslednej dávky v skupine s 50 mg dávkou.

FK/FD modelovanie s použitím súhrnných údajov z klinických štúdií s pacientmi rezistentnými na inhibítory integrázy naznačuje, že zvýšenie dávky z 50 mg dvakrát denne na 100 mg dvakrát denne môže zvýšiť účinnosť dolutegraviru u pacientov s rezistenciou na inhibítory integrázy a s obmedzenými možnosťami liečby z dôvodu pokročilej rezistencie na viaceré skupiny liekov. Predpovedalo sa, že percento pacientov odpovedajúcich na liečbu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 24. týždni sa zvýši asi o 4 - 18 % u osôb s mutáciou Q148 + ≥ 2 sekundárnymi mutáciami spomedzi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Hoci sa tieto simulované výsledky nepotvrdili v klinických skúšaníach, táto vysoká dávka sa môže zväziť v prítomnosti mutácie Q148 + ≥ 2 sekundárných mutácií spomedzi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I u pacientov s celkovými obmedzenými možnosťami liečby z dôvodu pokročilej rezistencie na viaceré skupiny liekov. K dispozícii nie sú klinické údaje o bezpečnosti alebo účinnosti dávky 100 mg dvakrát denne. Súbežná liečba atazanavirom výrazne zvyšuje expozíciu dolutegraviru a atazanavir sa nemá používať v kombinácii s touto vysokou dávkou, pretože bezpečnosť pri výslednej expozícii dolutegraviru nebola stanovená.

Osobitné skupiny pacientov

Deti

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 dospievajúcich infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe (vo veku 12 až < 18 rokov), ukázala, že Tivicay v dávke 50 mg perorálne jedenkrát denne viedol k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých, ktorí užívali Tivicay v dávke 50 mg perorálne jedenkrát denne. Farmakokinetika sa hodnotila u 11 detí vo veku od 6 do 12 rokov a preukázalo sa, že podávanie 25 mg jedenkrát denne u pacientov vážiacich aspoň 20 kg a 35 mg jedenkrát denne u pacientov vážiacich aspoň 30 kg viedlo k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou u dospelých. Analýzy populačného FK modelovania a simulácie okrem toho preukázali, že dávkovanie tabliet Tivicayu na základe hmotnostných skupín (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) u detí vo veku aspoň 6 rokov a vážiacich aspoň 15 kg zaisťuje expozíciu porovnateľnú s expozíciou pozorovanou u dospelých (50 mg), pričom v najnižšej hmotnostnej skupine od 15 do < 20 kg sa podáva 20 mg denne.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza dolutegraviru s použitím údajov získaných u dospelých infikovaných HIV-1 ukázala, že vek nemal žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje dolutegraviru získané u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšia cesta eliminácie dolutegraviru. Štúdia farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} < 30 ml/min) a zodpovedajúcich zdravých kontrolných osôb. Expozícia dolutegraviru bola znížená približne o 40 % u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Mechanizmus tohto zníženia je neznámy. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú. Tivicay sa nesledoval u pacientov podstupujúcich dialýzu.

Porucha funkcie pečene

Dolutegravir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Jednorazová 50 mg dávka dolutegraviru bola podaná 8 osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childa-Pugha) a 8 zodpovedajúcim zdravým dospelým kontrolným osobám. Zatiaľ čo celková koncentrácia dolutegraviru v plazme bola u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami podobná, pozorovalo sa 1,5- až 2-násobné zvýšenie expozície neviazanému dolutegraviru. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku Tivicayu sa nesledoval.

Polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky

Nepreukázalo sa, že bežný polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky mení farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významnej miere. V metaanalýze s použitím farmakogenomických vzoriek odobratých v klinických štúdiách so zdravými osobami mali osoby s genotypmi UGT1A1 (n = 7) spôsobujúcimi slabý metabolizmus dolutegraviru o 32 % nižší klírens dolutegraviru a o 46 % vyššiu hodnotu AUC v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 (n = 41).

Pohlavie

Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III s dospelými neodhalili žiaden klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu dolutegraviru.

Rasa

Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III s dospelými neodhalili žiaden klinicky významný vplyv rasy na expozíciu dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálnom podaní jednorazovej dávky osobám japonského pôvodu sa zdá byť podobná pozorovaným parametrom u osôb západného (amerického) pôvodu.

Súbežná infekcia vírusom hepatitis B alebo C

Populačná farmakokinetická analýza poukázala na to, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy C nemala žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dolutegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Dolutegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch.

Dolutegravir neovplyvnil samčiu ani samičiu fertilitu u potkanov pri dávkach do 1 000 mg/kg/deň, čo bola najvyššia testovaná dávka (24-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg dvakrát denne, na základe AUC).

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným potkanom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 17. dňa gravidity nevyvolalo toxické účinky na samice, vývojovú toxicitu ani teratogenitu (27-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg dvakrát denne, na základe AUC).

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným králikom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 18. dňa gravidity nevyvolalo vývojovú toxicitu ani teratogenitu (0,40-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg dvakrát denne, na základe AUC). U králikov boli pozorované toxické účinky na samice (znížený príjem potravy, nedostatočná/žiadna stolica/moč, znížený prírastok telesnej hmotnosti) pri dávke 1 000 mg/kg (0,40-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg dvakrát denne, na základe AUC).

V štúdiu juvenilnej toxicity na potkanoch viedlo podávanie dolutegraviru k úmrtiu dvoch mláďat pred odstavením pri dávke 75 mg/kg/deň. Počas liečby v období pred odstavením bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti v tejto skupine znížený a u samíc toto zníženie pretrvávalo aj v období po odstavení počas celej štúdie. Systémová expozícia dolutegraviru pri tejto dávke (na základe AUC) bola približne 17- až 20-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní odporúčaných pediatrických dávok. U mláďat sa v porovnaní s dospelými zvieratami nezistili žiadne nové cieľové orgány toxicity. V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja na potkanoch sa pozorovala znížená telesná hmotnosť vyvíjajúcich sa mláďat v období laktácie pri podávaní dávky toxickej pre matku (približne 27-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky).

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami dolutegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (až do 26 týždňov) a na opiciach (až do 38 týždňov). Hlavným účinkom dolutegraviru bola gastrointestinálna intolerancia alebo gastrointestinálne podráždenie u potkanov a opíc pri dávkach, ktoré viedli k systémovej expozícii predstavujúcej približne 21-násobok a 0,82-násobok, v uvedenom poradí, klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg dvakrát denne, na základe AUC. Keďže gastrointestinálna (GI) intolerancia sa považuje za dôsledok lokálneho podania liečiva, prepočty na mg/kg alebo mg/m² sú vhodnými determinantmi bezpečnostného pokrytia pre túto toxicitu. GI intolerancia sa u opíc vyskytla pri dávke ekvivalentnej 15-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/kg (na základe 50 kg človeka) a pri dávke ekvivalentnej 5-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/m² pre klinickú dávku 50 mg dvakrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza
povidón (K29/32)
sodná soľ karboxymetyľškrobu
nátriumstearylfumarát

Obal tablety

čistočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E172) (v 25 mg a 50 mg tabletkách)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety

5 rokov

Tivicay 25 mg filmom obalené tablety

4 roky

Tivicay 50 mg filmom obalené tablety

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehltnite.

Tivicay 25 mg a 50 mg filmom obalené tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté detskými bezpečnostnými polypropylénovými uzávermi so závitom, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou za indukčného tepla. Fľašky obsahujú 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety

Každá fľaška obsahuje vysúšadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. januára 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA 10 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety
dolutegravir

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 10 mg dolutegraviru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.
Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehltnite.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tivicay 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FľaŠKY 10 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 10 mg tablety
dolutegravir

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 10 mg dolutegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.
Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehlňte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA 25 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 25 mg filmom obalené tablety
dolutegravir

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 25 mg dolutegraviru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tivicay 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FľaŠKY 25 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 25 mg tablety
dolutegravir

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 25 mg dolutegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA 50 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 50 mg filmom obalené tablety
dolutegravir

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tivicay 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FľaŠKY 50 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Tivicay 50 mg tablety
dolutegravir

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety
Tivicay 25 mg filmom obalené tablety
Tivicay 50 mg filmom obalené tablety
dolutegravir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tivicay a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tivicay
3. Ako užívať Tivicay
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tivicay
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tivicay a na čo sa používa

Tivicay obsahuje účinnú látku dolutegravir. Dolutegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibítory integrázy (INI)*.

Tivicay sa používa na liečbu **infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti)** u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov, ktoré vážia aspoň 15 kg.

Tivicay infekciu HIV nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. V dôsledku toho taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Tivicayom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

Tivicay sa vždy používa v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi (*kombinovaná liečba*). Aby ste mali infekciu HIV pod kontrolou a aby sa predišlo zhoršeniu vášho ochorenia, musíte pokračovať v užívaní všetkých vašich liekov, pokiaľ vám váš lekár nepovie, aby ste niektorý z nich prestali užívať.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tivicay

Neužívajte Tivicay:

- ak ste alergický na dolutegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
 - ak užívate ďalší liek nazývaný fampridín (známy aj ako dalfampridín; používa sa pri roztrúsenej skleróze).
- Ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Tivicayu.

→ **Prečítajte si informáciu v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Chráňte iných ľudí

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihliel). Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Deti

Tento liek nepodávajú deťom mladším ako 6 rokov, vážiacim menej ako 15 kg alebo s infekciou HIV, ktorá je rezistentná (odolná) voči iným liekom podobným Tivicayu. Použitie Tivicayu u detí mladších ako 6 rokov alebo vážiacich menej ako 15 kg nebolo doteraz sledované.

Iné lieky a Tivicay

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tivicay neužívajte s nasledujúcim liekom:

- fampridín (známy aj ako dalfampridín); používa sa pri **roztrúsenej skleróze**.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Tivicay účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Tivicay môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených v *nasledujúcom zozname*, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- metformín na liečbu **cukrovky**
- lieky nazývané **antacidá** na liečbu **poruchy trávenia a pálenia záhy**. **Neužívajte antacidum** v priebehu 6 hodín pred užitím Tivicayu alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití (*pozri aj časť 3*).
- výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa a multivitamíny. **Neužívajte výživový doplnok s obsahom vápnika, výživový doplnok s obsahom železa alebo multivitamín** v priebehu 6 hodín pred užitím Tivicayu alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití (*pozri aj časť 3*).
- etravirín, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapín alebo tipranavir/ritonavir na liečbu **infekcie HIV**
- rifampicín na liečbu tuberkulózy (TBC) a iných **bakteriálnych infekcií**
- fenytoín a fenobarbital na liečbu **epilepsie**
- oxkarbazepín a karbamazepín na liečbu **epilepsie** alebo **bipolárnej poruchy**
- **Ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), čo je rastlinný liek na liečbu **depresie**

→ Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám upraví dávku alebo že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

→ **porozprávajte sa so svojim lekárom** o rizikách a prínosoch užívania Tivicayu.

Užívanie Tivicayu v čase, keď otehotníte alebo počas prvých šiestich týždňov tehotenstva môže zvýšiť riziko vzniku určitého typu vrodenej poruchy, nazývanej porucha neurálnej trubice, ako napr. rásštep chrbtice (deformácia miechy).

Pokiaľ počas užívania Tivicayu môžete otehotnieť:

→ **porozprávajte sa so svojim lekárom** a prediskutujte si, či je potrebná antikoncepcia, ako napríklad kondóm alebo antikoncepčné tablety.

Ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď sa poraďte so svojim lekárom. Lekár prehodnotí vašu liečbu. Neprestaňte užívať Tivicay bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom, pretože to môže ublížiť vám aj vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie

Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky Tivicayu môžu prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

→ **bezodkladne sa porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tivicay u vás môže vyvolať závraty a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

→ Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

3. Ako užívať Tivicay

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Zvyčajná dávka je jedna 50 mg tableta **jedenkrát denne**.
- Ak užívate niektoré **ďalšie lieky**, dávka je jedna 50 mg tableta **dvakrát denne**.
- **Na liečbu infekcie HIV, ktorá je rezistentná** voči iným liekom podobným Tivicayu, je zvyčajná dávka Tivicayu jedna 50 mg tableta **dvakrát denne**.

Váš lekár rozhodne o správnej dávke Tivicayu pre vás.

Tabletu prehltnite a zapite trochu tekutiny. Tivicay sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Keď Tivicay užívate dvakrát denne, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste ho užívali s jedlom.

50 mg dávka sa má užiť ako jedna 50 mg tableta. Nemá sa užiť ako päť 10 mg tabliet.

Použitie u detí a dospievajúcich

Deti a dospievajúci vážiaci aspoň 40 kg môžu užívať dávku pre dospelých, ktorou je jedna tableta (50 mg) jedenkrát denne. Tivicay sa nemá používať u detí a dospievajúcich s **infekciou HIV, ktorá je rezistentná** voči iným liekom podobným Tivicayu.

O správnej dávke Tivicayu pre deti vo veku od 6 do 12 rokov rozhodne lekár, a to v závislosti od telesnej hmotnosti dieťaťa.

Antacidá

Antacidá na liečbu poruchy trávenia a pálenia záhy môžu brániť vstrebávaniu Tivicayu v tele a znižovať jeho účinnosť.

Neužívajte antacidum v priebehu 6 hodín pred užitím Tivicayu alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití. Ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, napríklad ranitidín a omeprazol, sa môžu užívať v rovnakom čase ako Tivicay.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania liekov, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, s Tivicayom.

Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny

Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny môžu brániť vstrebávaniu Tivicayu v tele a znižovať jeho účinnosť.

Neužívajte výživový doplnok s obsahom vápnika, výživový doplnok s obsahom železa alebo multivitamín v priebehu 6 hodín pred užitím Tivicayu alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania výživových doplnkov s obsahom vápnika, výživových doplnkov s obsahom železa alebo multivitamínov s Tivicayom.

Ak užijete viac Tivicayu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Tivicayu, **požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika**. Ak je to možné, ukážte mu balenie Tivicayu.

Ak zabudnete užiť Tivicay

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ale ak máte vašu ďalšiu dávku užiť do 4 hodín, vynechanú dávku preskočte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

→ **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neprestaňte užívať Tivicay bez odporúčania vášho lekára

Tivicay užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

U ľudí užívajúcich Tivicay sú alergické reakcie menej časté. Medzi ich prejavy patria:

- kožná vyrážka
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov.

→ **Okamžite vyhľadajte lekára**. váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste prestali užívať Tivicay.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb**:

- bolesť hlavy
- hnačka
- napínanie na vracanie (*nauzea*).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:

- vyrážka
- svrbenie (*pruritus*)
- vracanie
- bolesť žalúdka (*bolesť brucha*)
- žalúdočná (*brušná*) nepohoda
- nespavosť
- závraty
- nezvyčajné sny
- depresia (pocity hlbokého smútku a bezcennosti)
- úzkosť
- nedostatok energie (*únava*)
- vetry (*flatulencia*)
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
- zvýšenie hladiny enzýmov tvorených vo svaloch (*kreatínfosfokináza*).

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:

- zápal pečene (*hepatitída*)
- pokus o samovraždu*
- samovražedné myšlienky*
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov

* najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb**:

- zlyhanie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok alebo nezvyčajne tmavý moč)

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Takéto infekcie mohli byť „tiché“ a nezistené oslabeným imunitným systémom predtým, ako sa liečba začala. Po začatí liečby imunitný systém zosilnie a môže napadnúť infekcie, čo môže spôsobovať príznaky infekcie alebo zápalu. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie a zápalu alebo ak spozorujete ktorýkoľvek príznak uvedených vyššie:

→ **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak majú nadváhu.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosť s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

→ **povedzte to svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tivicay

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený po EXP na škatuľke a fľaške.

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety

Uchováajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehltnite. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Tivicay 25 mg a 50 mg filmom obalené tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tivicay obsahuje

- Liečivo je dolutegravir. Každá tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 10 mg, 25 mg alebo 50 mg dolutegraviru.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), mikrokryštalická celulóza, povidón (K29/32), sodná soľ karboxymetylškrobu, natriumstearyl fumarát, čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec a v 25 a 50 mg tabletách aj žltý oxid železitý (E172).
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Tivicay a obsah balenia

Tivicay 10 mg filmom obalené tablety sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety označené kódom „SV 572“ na jednej strane a „10“ na druhej strane. Fľaška obsahuje vysúšadlo na zníženie vlhkosti. Po otvorení fľašky nechajte vysúšadlo vo fľaške, nevyberajte ho.

Tivicay 25 mg filmom obalené tablety sú svetložlté, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety označené kódom „SV 572“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

Tivicay 50 mg filmom obalené tablety sú žlté, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety označené kódom „SV 572“ na jednej strane a „50“ na druhej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Španielsko
ALEBO
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Poľsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.