

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tivicay kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 6 aasta vanusest või vanematele kehakaaluga vähemalt 14 kg.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud

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

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

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

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

Dolutegraviiri soovitatav annus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

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

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

12- kuni 18-aastased noorukid kehakaaluga vähemalt 20 kg

Patsientidel, kellel esinev HIV-1 ei ole resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg üks kord ööpäevas. Alternatiivselt, kui on eelistatud, võib võtta 25 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2). Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutegraviiri annuse soovitamiseks noorukitele.

6- kuni 12-aastased lapsed kehakaaluga vähemalt 14 kg

Patsientidel, kellel esinev HIV-1 ei ole resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, määratakse dolutegraviiri soovitatav annus kindlaks lapse kehakaalu põhjal (vt tabel 1 ja lõik 5.2).

Tabel 1. Õhukese polümeerikattega tablettide annustamissoovitused lastel

Kehakaal (kg)	Annus
14 kuni 20	40 mg üks kord ööpäevas
20 või üle selle	50 mg üks kord ööpäevas

Alternatiivina võib annuse jagada kaheks võrdseks annuseks, millest üks annus võetakse hommikul ja teine annus õhtul (vt tabel 2 ja lõik 5.2).

Tabel 2. Õhukese polümeerikattega tablettide alternatiivsed annustamissoovitused lastel

Kehakaal (kg)	Annus
14 kuni 20	20 mg kaks korda ööpäevas
20 või üle selle	25 mg kaks korda ööpäevas

Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutegraviiri annuse soovitamiseks lastele.

Dispergeeruvad tabletid

Tivicay on saadaval õhukese polümeerikattega tabletina patsientidele vanuses 6 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 14 kg. Tivicay on samuti saadaval dispergeeruvate tablettidena patsientidele vanuses 4 nädalat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 3 kg või patsientidele, kellele õhukesed polümeerikattega tabletid ei sobi. Patsiendid võivad vahetada õhukesed polümeerikattega tabletid dispergeeruvate tablettide

vastu. Õhukese polümeerikattega ja disperseeruvate tablettide biosaadavus ei ole omavahel võrreldavad, mistõttu ei ole annuse vahetamine milligrammide mahult täpselt sama (vt lõik 5.2). Näiteks on õhukese polümeerikattega tableti soovitatav täiskasvanu annus 50 mg versus disperseeruva tableti annusega 30 mg. Õhukesed polümeerikattega tabletid disperseeruvate tablettide vastu vahetavad patsiendid peavad järgima vastavale ravimvormile omaseid annustamise soovitusi.

Vahalejäänud annused

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

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Dolutedraviir on saadaval disperseeruvate tablettidena 4 nädala vanustele ja vanematele lastele kehakaaluga vähemalt 3 kg. Ent dolutedraviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 4 nädala või kehakaaluga alla 3 kg ei ole veel tõestatud. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutedraviiri annuse soovitamiseks lastele ja noorukitele. Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

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

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

Lämbumisrisiki vähendamiseks ei tohi patsiendid neelata korraga rohkem kui ühe tableti ja kui võimalik, tuleb lastel kehakaaluga 14 kuni 20 kg eelistada disperseeruva tableti ravimvormi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimid, mis on orgaaniliste katioonide transporter 2 (OCT2) substraadid, sealhulgas (kuid mitte ainult) fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin; vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

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

Oportunistlikud infektsioonid

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

Ravimite koostoimed

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

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

laktatsidoosi tekkeoht ning soovitatav on ettevaatlikkus. Kindlasti tuleb kaaluda metformiini annuse vähendamist.

Osteonekroos

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide ja kehakaalu puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Lamivudiin ja dolutegraviir

Kahes suures randomiseeritud pimeuuringus GEMINI 1 ja GEMINI 2 uuriti dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas ja lamivudiini 300 mg üks kord ööpäevas kombineeritud raviskeemi (vt lõik 5.1). See raviskeem sobib HIV-1 infektsiooni raviks ainult juhul, kui puudub teadaolev või kahtlustatav resistentsus integraasi inhibiitorite klassi või lamivudiini suhtes.

Abiained

Tivicay sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime dolutegraviiri farmakokineetikale

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

Dolutegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva metabolismi kaudu. Dolutegraviir on ka UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ja BCRP substraat; seetõttu võivad neid ensüüme indutseerivad ravimid põhjustada dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni ja seeläbi terapeutilise toime vähenemist (vt tabel 3). Dolutegraviiri manustamisel koos teiste nimetatud ensüüme inhibeerivate ravimitega võib dolutegraviiri plasmakontsentratsioon suurened (vt tabel 3).

Teatud happesust vähendavate ainete toimel väheneb dolutegraviiri imendumine (vt tabel 3).

Dolutegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

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

In vitro inhibeeris dolutegraviir renaalset orgaanilist katioontransporterit 2 (OCT2) ning transporterit MATE-1 (*multidrug and toxin extrusion transporter*). *In vivo* täheldati patsientidel kreatiniini kliirensi vähenemist 10...14% võrra (sekretoorne fraktsioon sõltub OCT2 ja MATE-1 transpordist). *In vivo* võib dolutegraviiri toimel suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OCT2-st või MATE-1-st (nt fampridiin [tuntud ka kui dalfampridiin], metformiin) (vt tabel 3).

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

Tabelis 3 on toodud tuvastatud ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitteretroviirusvastaste ravimitega.

Koostoimete tabel

Dolutegraviiri ja samaaegselt manustatavate ravimite koostoimed on loetletud tabelis 3 (tõus on tähistatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutumatu kui “↔”, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kui “AUC”, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui “C_{max}”, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui “C_τ”).

Tabel 3. Ravimite koostoimed

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

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

Muud viirusvastased ained		
Daklatsaviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatsaviir ↔	Daklatsaviiri toimel ei muutunud dolutegraviiri plasmakontsentratsioon kliiniliselt olulisel määral. Dolutegraviir ei muutnud daklatsaviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Muud ravimid		
<i>Kaltsiumikanali blokaator</i>		
Fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin)	Fampridiin ↑	Dolutegraviiri samaaegne manustamine võib põhjustada krampe OCT2 transporterit inhibeerimisest tingitud fampridiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu; koosmanustamist ei ole uuritud. Fampridiini ja dolutegraviiri koosmanustamine on vastunäidustatud.
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Koos karbamasepiiniga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule 50 mg kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada karbamasepiini alternatiive.
Okskarbamepiin Fenütoiin Fenobarbitaal	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast ekspositsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Nende metabolismi indutseerijatega koosmanustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule 50 mg kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda neid metabolismi indutseerijaid.
<i>Asooli tüüpi seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool Flukonasool Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Teiste CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel saadud andmete põhjal ei ole märkimisväärset tõusu oodata.
<i>Taimsed preparaadid</i>		
Liht-naistepuna	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast ekspositsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Liht-naistepunaga koosmanustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule 50 mg kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda liht-naistepuna.
<i>Antatsiidid ja toidulisandid</i>		
Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavad antatsiidid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavat antatsiidi ja dolutegraviiri tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).

Kaltsiumipreparaadid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	Kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiini ning dolutegraviiri tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Rauapreparaadid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	
Multivitamiinid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	
<i>Kortikosteroidid</i>		
Prednisoloon	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Diabeediravimid</i>		
Metformiin	Metformiin ↑ Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg üks kord ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg kaks korda ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb dolutegraviiri samaaegsel manustamisel kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest metformiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu on neil patsientidel suurenenud laktatsidoosi tekkeoht (vt lõik 4.4).
<i>Antimükobakteriaalsed ravimid</i>		
Rifampitsiin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule on 50 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos rifampitsiiniga ning puudub resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb seda kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).
Rifabutiin	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etüüülöstradiool (EE) ja norelgestromiin (NGMN)	Dolutegraviir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegraviiril ei olnud farmakodünaamilist toimet luteiniseerivale hormoonile (LH), folliikuleid stimuleerivale hormoonile (FSH) ja progesteroonile. Dolutegraviiriga koosmanustamisel ei ole vaja kohandada suukaudsete kontratseptiivide annust.
<i>Valuvaigistid</i>		
Metadoon	Dolutegraviir ↔ Metadoon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Kumbagi ravimi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada dolutegraviiri (vt allpool) kasutamisega seotud neuraalorü defektide võimaliku riski, kaasa arvatud efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas.

Kui naine kavatses rasestuda, tuleb patsiendiga arutada dolutegraviiriga ravi jätkamisest saadavat kasu ja sellega seotud riske.

Rasedus

Botswanas läbi viidud sünnitulemuste seireuring inimestel näitab neuraalorü defektide esinemissageduse vähest suurenemist: 7 juhtu 3591 sünnituse kohta (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) rasestumise ajal dolutegraviiri sisaldanud raviskeeme saanud naistel võrreldes 21 juhuga 19 361 sünnituse kohta (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) rasestumise ajal dolutegraviiri mittedisaldanud raviskeeme saanud naistel.

Neuraalorü defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis jääb vahemikku 0,5...1 juht 1000 elussünni kohta (0,05...0,1%). Enamik neuraalorü defekte tekib embrüonaalse arengu esimese 4 nädala jooksul pärast viljastumist (ligikaudu 6 nädalat pärast viimast menstruatsiooni). Kui rasedus leiab kinnitust esimesel trimestril dolutegraviiri kasutamise ajal, tuleb patsiendiga arutada dolutegraviiriga ravi jätkamisest vs. mõnele teisele retroviirusvastasele raviskeemile üleminekust saadavat kasu ja sellega seotud riske, võttes arvesse gestatsioonivanust ja neuraalorü defekti tekkeks kriitilist ajaperioodi.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri andmete analüüs ei näidanud suurte väärarengute riski suurenemist enam kui 600-l raseduse ajal dolutegraviiri saanud naisel, kuid neuraalorü defektide riski hindamiseks ei ole praegu piisaval hulgal andmeid.

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes ei tuvastatud arenguhäireid, kaasa arvatud neuraalorü defekte (vt lõik 5.3).

Enam kui 1000 teise ja kolmanda trimestri ajal dolutegraviiriga ravitud raseda kohta saadud andmed ei näita lootele/vastsündinule toksilise toime suuremat riski. Dolutegraviiri tohib raseduse teisel ja kolmandal trimestril kasutada juhul, kui ravist oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Inimestel läbib dolutegraviir platsentat. HIV-infektsiooniga elavatel rasedatel naistel oli dolutegraviiri kontsentratsiooni mediaan loote nabaväädis ligikaudu 1,3 korda suurem võrreldes ema plasmakontsentratsiooniga.

Dolutegraviiri toime kohta vastündinutele ei ole piisaval hulgal andmeid.

Imetamine

Dolutegraviir eritub rinnapiima väikeses koguses (on näidatud dolutegraviiri sisalduse mediaani suhet 0,033 rinnapiimas/ema plasmal). Teave dolutegraviiri mõju kohta vastündinutele/imikutele on ebapiisav.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige raskem kõrvaltoime, mida täheldati ühel patsiendil, oli ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldus lööbe ja raske maksakahjustusena (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini täheldatud ravist tingitud kõrvaltoimed olid iiveldus (13%), kõhulahtisus (18%) ja peavalu (13%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 4 Kõrvaltoimed

Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom (vt lõik 4.4)**
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
	Sage	Ebanormaalsed unenäod
	Sage	Depressioon
	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Paanikahoog
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted*, suitsiidikatse* *eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus.
	Harv	Sooritatud suitsiid* *eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus.
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Väga sage	Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine
	Sage	Kõhupuhitus
	Sage	Ülakõhuvalu
	Sage	Kõhuvalu
	Sage	Ebamugavustunne kõhus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alaniinaminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Hepatiit
	Harv	Äge maksapuudulikkus, bilirubiini tõus***
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Sage	Sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Liigesvalu
	Aeg-ajalt	Lihaskõhustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine, kehakaalu tõus

** vt allpool lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

*** kombinatsioonis transaminaaside tõusuga

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laboratoorsete biokeemiliste näitajate muutused

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

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel oli lubatud III faasi uuringutega liituda juhul, kui ravieelsed maksa biokeemilised näitajad ei ületanud normivahemiku ülempiiri (ULN) rohkem kui 5-kordselt. Üldiselt oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel ohutusprofiil sarnane ilma koinfektsioonita patsientidel täheldatuga, kuigi ASAT ja ALAT kõrvalekallete sagedus oli suurem B- ja/või C-hepatiidi

koinfektsiooniga patsientide alagrupis. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel dolutegraviirravi alguses, eriti nendel, kelle B-hepatiidi ravi oli peatatud (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamisel tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Kirjeldatud on ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Käimasolevatest uuringutest P1093 (ING112578) ja ODYSSEY (201296) 172 imiku, lapse ja noorukiga (vanuses 4-nädalat kuni 18-aastat ja kehakaaluga vähemalt 3 kg), kes said soovitatava annuse õhukese polümeerikattega tablette või disperseeruvaid tablette üks kord ööpäevas, saadud andmete põhjal ei esinenud neil täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida täheldati täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dolutegraviiri üleannustamise kogemus on praegu vähene.

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained, ATC-kood: J05AJ03.

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Viirusvastane toime rakukultuuris

Dolutegraviiri IC₅₀ erinevate laboritüvede puhul oli perifeerse vere mononukleaarseid rakke (PBMC) kasutades 0,5 nM ja MT-4 rakke kasutades vahemikus 0,7...2 nM. Sarnaseid IC₅₀ väärtusi täheldati kliiniliste isolaatide puhul ilma olulise erinevusega alatüüpide vahel; A-, B-, C-, D-, E-, F- ja G-klaadi ning O-grupi 24 HIV-1 isolaadi seas oli keskmine IC₅₀ väärtus 0,2 nM (vahemik 0,02...2,14). 3 HIV-2 isolaadi puhul oli keskmine IC₅₀ 0,18 nM (vahemik 0,09...0,61).

Viirusvastane toime kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega

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

Toime inimese seerumile

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

Resistentsus

Resistentsus in vitro

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

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

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

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

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

võrdne10-ga.

Resistentsus in vivo

Varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said IIb ja III faasi uuringutes dolutegraviiri + 2 nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI-d), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes (n=1118, järelkontroll 48...96 nädalat). Eelnevalt ravimata patsientidel, kes said GEMINI-uuringutes 144 nädala jooksul dolutegraviiri + lamivudiini (n=716), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi klassi või NRTI klassi suhtes.

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

Integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse olemasolu korral (uuring VIKING-3) tekkisid järgmised mutatsioonid 32 patsiendil, kellel ilmnis uuringuplaani järgi määratletud viroloogilise ravivastuse kadumine (PDVF, *protocol-defined virological failure*) 24 nädala jooksul ning esinesid paaris genotüübid (kõik said ravi dolutegraviiriga 50 mg kaks korda ööpäevas + optimeeritud foonravi): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) ja N155H (n=1) ning E157E/Q (n=1). Ravist tingitud resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes ilmnis tüüpiliselt patsientidel, kellel oli anamneesis Q148-mutatsioon (ravieelsed või varasemad andmed). 24. ja 48. nädala vahel täheldati PDVF-i veel viiel uuritaval, kellest kahel esinesid ravi ajal tekkinud mutatsioonid. Ravi ajal tekkinud mutatsioonid või mutatsioonikogumid olid L74I (n=1), N155H (n=2).

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

Lastel, kellel eelnev ravi osutus ebaefektiivseks, kuid kes ei olnud saanud integraasi inhibiitorit, täheldati integraasi mutatsiooni G118R viiel patsiendil 159-st, kes said ravi dolutegraviiriga, mida kasutati koos uurija valitud foonraviga. Nendest viiest uuritavast neljal esinesid täiendavad integraasi asendused positsioonides L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Neljal uuritaval viiest, kellel tekkis mutatsioon G118R, oli fenotüüpiline teave kättesaadav. Nende nelja uuritava dolutegraviiri FC (kordne muutus võrreldes metsikut tüüpi viirusega) jäi vahemikku 6 kuni 25 korda.

Mõju elektrokardiogrammile

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Dolutegraviiri efektiivsus HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud isikutel põhineb 48 nädala andmete analüüsidel. Need andmed saadi kahest randomiseeritud, rahvusvahelisest, topeltpimedast, võrdlusravimite kontrolliga uuringutest SPRING-2 (ING113086) ja SINGLE (ING114467). Seda toetavad ka 96. nädala andmed ühest randomiseeritud ja toimeainega kontrollitud avatud disainiga uuringust FLAMINGO (ING114915) ning täiendavad andmed uuringu SINGLE avatud faasist kuni 144. nädalani. Dolutegraviiri ja lamivudiini kombinatsiooni efektiivsust täiskasvanutel toetavad 144 nädala andmed, mis on saadud kahest identsest 148-nädalasest randomiseeritud mitmekeskuselisest topeltpimedast samaväärsuse uuringust GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543).

Uuringus SPRING-2 randomiseeriti 822 täiskasvanut saama vähemalt ühe annuse dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas või raltegraviiri (RAL) 400 mg kaks korda ööpäevas, mida mõlemat manustati kooskas

ABC/3TC või TDF/FTC-ga. Ravielselt oli patsientide keskmine vanus 36 aastat, 14% olid naised, 15% mitte valge rassi esindajad, 11%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon ning 2%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon, need tunnused olid sarnased ravirühmade vahel.

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

Tabelis 5 on toodud uuringutest SPRING-2 ja SINGLE esmane tulemusnäitaja ja teised 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).

Tabel 5. Uuringute SPRING-2 ja SINGLE 48. nädala tulemused (Snapshot algoritm, <50 koopiat/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolotegraviir 50 mg 1 kord ööpäevas + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg 2 korda ööpäevas + 2 NRTI N=411	Dolotegraviir 50 mg + ABC/3TC 1 kord ööpäevas N=414	EFV/TDF/FTC 1 kord ööpäevas N=419
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	88%	85%	88%	81%
Ravieinevus*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 koopiat milliliitris uuringu alguse kaasmuutujate järgi				
Ravieelne viiruse hulk (koopiat/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%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 kuni <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI foonravi				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sugu				
Mees	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Naine	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rass				
Valge				
Afroameerika	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
päritolu/Aafrika päritolu/Muu	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vanus (aastad)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
CD4 muutuse mediaan ravieelsete võrreldes	230	230	246‡	187‡
* Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi.				
† Hõlmab uuritavaid, kes vahetasid foonravi uue ravimklassi või foonravi vastu, mis ei olnud uuringuplaani järgi lubatud, või efektiivsuse puudumise tõttu enne 48. nädalat (ainult SPRING-2), samuti uuritavaid, kes katkestasid ravi enne 48. nädalat efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu, ning uuritavaid, kellel on				

48. nädalal ≥ 50 koopiat.
 ‡ Kohandatud keskmine ravierinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0,001$)

48. nädalal ei olnud dolutegraviir uuringus SPRING-2 raltegraviirist halvem ja uuringus SINGLE oli dolutegraviir + ABC/3TC parem kui efavirens/TDF/FTC ($p=0,003$); vt ülaltoodud tabel 5. Uuringus SINGLE oli dolutegraviiriga ravitud patsientidel mediaanaeg viiruse supressiooni saavutamiseni lühem (28 päeva vs 84 päeva; $p < 0,0001$; eelnevalt määratletud ja korduse suhtes kohandatud analüüs).

96. nädalal täheldatud tulemused ühtisid 48. nädala tulemustega. Uuringus SPRING-2 ei olnud dolutegraviir raltegraviirist halvem (viiruse supressioon vastavalt 81% vs 76% patsientidest) ja CD4-rakkude arvu muutuse mediaanväärtus oli vastavalt 276 vs 264 rakku/mm³. Uuringus SINGLE oli dolutegraviir + ABC/3TC jätkuvalt parem kui EFV/TDF/FTC (viiruse supressioon vastavalt 80% vs 72%, ravi erinevus 8,0% (2,3, 13,8), $p=0,006$, ja CD4-rakkude arvu kohandatud keskmine muutus vastavalt 325 vs 281 rakku/mm³. Uuringu SINGLE avatud faasis püsis 144. nädalal viroloogiline supressioon, mis dolutegraviiri + ABC/3TC rühmas (71%) oli parem kui EFV/TDF/FTC rühmas (63%); ravierinevus oli 8,3% (2,0, 14,6).

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

Identsetes 148-nädalastes randomiseeritud topeltpeimedates uuringutes GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543) randomiseeriti 1433 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanut saama kas kahte ravimit sisaldavat raviskeemi (dolutegraviir 50 mg pluss lamivudiin 300 mg üks kord ööpäevas) või kolme ravimit sisaldavat raviskeemi (dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas koos fikseeritud annustes TDF/FTC-ga). Uuringusse kaasatud isikutel olid skriiningul mõõdetud plasma HIV-1 RNA väärtused 1000 koopiat/ml kuni $\leq 500\,000$ koopiat/ml. Uuringu alguse liitanalüüsi põhjal oli patsientide mediaanvanus 33 aastat, 15% olid naised, 31% mitte valge rassi esindajad, 6%-l esines C-hepatiidi koinfektsioon ja 9%-l CDC klassifikatsiooni järgi 3. staadium. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest oli nakatunud HIV mitte-B-alatüübiga; need tunnused olid ravirühmade vahel sarnased. Viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) dolutegraviiri pluss lamivudiini rühmas oli 48. nädalal samaväärne dolutegraviiri pluss TDF/FTC rühmas täheldatuga, nagu on näidatud tabelis 6. Liitanalüüsi tulemused olid kooskõlas üksikute uuringute tulemustega, mille puhul saavutati esmane tulemusnäitaja (plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutanute protsendi erinevus 48. nädalal *Snapshot* algoritmi põhjal). Kohandatud erinevus oli -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) GEMINI-1 ja -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) GEMINI-2 puhul eelnevalt määratletud samaväärsuse piirväärtusega 10%.

Tabel 6. Ravivastus (< 50 koopiat/ml, *snapshot*) uuringutes GEMINI 1 + 2, liitandmed nädalal 48.

	Dolutegraviir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegraviir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Kõik patsiendid	655/716 (91)	669/717 (93)
	kohandatud erinevus -1,7% (CI95-4,4; 1,1) ^a	
HIV-1 RNA algväärtuste järgi		
$\leq 100\,000$ koopiat/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
$> 100\,000$ koopiat/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
CD4+ järgi		
≤ 200 rakku/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)

	Dolutegraviir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegraviir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
> 200 rakku/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1 alatüübi järgi		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
mitte-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Viroloogilise ravivastuse kadumine kuni 48. nädalani ^b		
	6 (<1)	4 (<1)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus uuringu algusest 48. nädalani, r/mm ³		
	224	217
^a kohandatud stratifikatsioonifaktorite algväärtuste järgi: plasma HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ koopiat/ml vs. $> 100\ 000$ koopiat/ml) ja CD4+ rakkude arv (≤ 200 rakku/mm ³ vs. > 200 rakku/mm ³). ^b Kinnitatud plasma HIV-1 RNA väärtused ≥ 200 koopiat/ml pärast eelnevat kinnitatud supressiooni < 200 koopiat/ml.		

GEMINI uuringutes 96 nädala ja 144 nädala jooksul oli 95% usaldusintervalli alumine piir HIV-1 RNA-ga < 50 koopiat/ml (*snapshot*) patsientide osakaalu kohandatud ravierinevuse osas suurem kui mittehalmemuse marginaal -10%, nii üksikute uuringute kui ka koondanalüüsi kohta vt tabel 7.

Tabel 7 Viroloogilised tulemused (snapshot algoritm) GEMINI 1 + 2, liitandmed 96. ja 144. nädalal.

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 liitandmed*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. nädal		144. nädal	
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	86%	90%	82%	84%
Ravi erinevus† (95% usaldusvahemik)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Viroloogiline ravivastuse puudumine	3%	2%	3%	3%
<u>Põhjused</u>				
Andmed aknas, ≥50 cps/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Lõpetatud, tõhususe puudumine	1%	<1%	1%	<1%
Lõpetatud, muud põhjused, ≥50 cps/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Muutus ARTis	<1%	<1%	<1%	<1%
Viroloogilised andmed puuduvad 96. nädalal / 144. nädalal.	11%	9%	15%	14%
<u>Põhjused</u>				
Uuringu katkestamine kõrvaltoimete või surma tõttu	3%	3%	4%	4%
Uuringu katkestamine muudel põhjustel	8%	5%	11%	9%
Jälgimiskaotus	3%	1%	3%	3%
Nõusolek tagasi võetud	3%	2%	4%	3%
Nõusolek tagasi võetud	1%	1%	2%	1%
Protokollide kõrvalekalded	1%	<1%	2%	1%
Arstide otsus	1%	<1%	2%	1%
Arstide otsus	0%	<1%	<1%	<1%
Puuduvad andmed aknas, uuringus				
DTG = Dolutegraviir				
* Koondanalüüsi tulemused on kooskõlas üksikute uuringute tulemustega.				
† Põhineb CMH-stratifitseeritud analüüsil, mis kohandab järgmisi algataseme stratifikatsioonifaktoreid: Plasma HIV-1 RNA (≤100 000 c/ml vs. >100 000 c/ml) ja CD4+ rakkude arv (≤200 rakku/mm ³ vs. >200 rakku/mm ³). Koondanalüüs stratifitseeriti ka uuringu järgi. Hinnati, kasutades -10% mittehalmuse marginaali.				
N = uuritavate arv igas ravigrupis				

Keskmine CD4+ T-rakkude arvu suurenemine kuni 144. nädalani oli 302 rakku/mm³ dolutegraviiri ja lamivudiini rühmas ja 300 rakku/mm³ dolutegraviiri ja tenofoviiri/emtritsitabiini rühmas.

Ravi käigus tekkinud resistentsus varem ravi mittesaanud patsientidel, kellel ravi oli ebaefektiivne
Dolutegraviiri saanud ravirühmades ei täheldatud uuringute SPRING-2 ja FLAMINGO 96-nädalase raviperioodi ja uuringu SINGLE 144-nädalase raviperioodi vältel ravi käigus tekkinud esmast resistentsust integraasi või NRTI raviklasside suhtes. Võrdlusrühmades puudus ravi käigus tekkiv resistentsus ka uuringu FLAMINGO jooksul darunaviiri/r saanud patsientidel. Uuringus SPRING-2 ebaõnnestus ravi RAL-rühma neljal patsiendil oluliste NRTI mutatsioonide ja ühel patsiendil raltegraviiri resistentsuse tõttu. Uuringus SINGLE ebaõnnestus ravi EFV/TDF/FTC rühma kuuel patsiendil NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonide tõttu ja ühel patsiendil tekkis oluline NRTI mutatsioon. Uuringutes GEMINI-1 ja GEMINI-2 ei täheldatud 144 nädala jooksul resistentsuse teket integraasi või NRTI klassi suhtes dolutegraviir+3TC rühmas ega võrdlusravi dolutegraviir+TDF/FTC rühmas.

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

resistentsus vähemalt kahe retroviirusvastase ravimrühma suhtes ja 49%-l uuritavatest esines resistentsus vähemalt kolme retroviirusvastase ravimrühma suhtes.

Tabelis 8 on toodud uuringu SAILING 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).

Tabel 8. Uuringu SAILING 48. nädala tulemused (Snapshot algoritm, <50 koopiat/ml)

	Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas + foonravi N=354§	RAL 400 mg kaks korda ööpäevas + foonravi N=361§
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	71%	64%
Kohandatud ravierinevus‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine	20%	28%
HIV-1 RNA <50 koopiat milliliitris uuringu alguse kaasmuutujate järgi		
Ravieelne viiruse hulk (koopiat/ml)		
≤50 000 koopiat/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 koopiat/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 kuni <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 kuni <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Foonravi järgi		
Genotüübilise tundlikkuse skoor* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotüübilise tundlikkuse skoor * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV kasutamine foonravis		
DRV-d ei kasutata	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV kasutamine primaarsete PI mutatsioonide korral	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV kasutamine ilma primaarsete PI mutatsioonideta	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Soo järgi		
Meessugu	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Naissugu	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rassi järgi		
Valge rass	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afroameerika päritolu/Aafrika päritolu/Muu	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vanuse järgi (aastad)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV alatüübi järgi		
Klaad B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Klaad C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Muu†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
CD4+ T-rakkude arvu keskmine suurenemine (rakku/mm ³)	162	153
‡ Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi.		
§ 4 uuritavat arvati välja efektiivsuse analüüsist andmete terviklikkuse puudumise tõttu ühes uuringukeskuses.		
* Genotüübilise tundlikkuse skoori (<i>Genotypic Susceptibility Score</i> , GSS) määratleti kui foonravis sisalduvate retroviirusvastaste ravimite koguarvu, mille suhtes uuritava viiruse isolaat oli ravieelselt tundlik genotüübiliste resistentsustestide alusel.		
† Muud klaadid olid: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), kõik teised <10.		

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

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

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

Mitmekeskuselises, avatud, ühe uuringurühmaga uuringus VIKING-3 (ING112574) said HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud, kellel puudus viroloogiline ravivastus ja esinesid või olid varem esinenud resistentsuse tunnused raltegraviiri ja/või elvitegraviiri suhtes, Tivicay'd 50 mg kaks korda ööpäevas koos äsja kasutatud ebaefektiivse foonraviga 7 päeva vältel, kuid koos optimeeritud foonraviga alates 8. päevast. Uuringusse kaasati 183 patsienti, 133-l esines skriiningul resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes ja 50-l olid resistentsuse tunnused esinenud varem (ei esinenud skriiningul). Raltegraviir/elvitegraviir kuulus äsja kasutatud ebaefektiivse raviskeemi hulka 98 patsiendil 183-st (ülejäanutel varem kasutatud ebaefektiivsete raviskeemide hulka). Ravieelselt oli patsientide vanuse mediaan 48 aastat, 23% olid naised, 29% mitte valge rassi esindajad ja 20%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon. Ravieelne CD4+ rakkude arvu mediaan oli 140 rakku/mm³, eelneva retroviirusvastase ravi kestuse mediaan oli 14 aastat ning 56%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Uuritavatel esines ravieelselt resistentsus mitme retroviirusvastase ravimrühma suhtes: 79%-l oli ≥2 NRTI, 75%-l ≥1 NNRTI ja 71%-l ≥2 PI põhilist mutatsiooni; 62%-l oli mitte-R5 viirus.

HIV RNA keskmine muutus ravieelsest 8. päeval (esmane tulemusnäitaja) oli -1,4log₁₀ koopiat/ml (95% CI -1,3...-1,5log₁₀, p<0,001). Ravivastus oli seotud ravieelsete INI mutatsioonidega, nagu on näidatud tabelis 9.

Tabel 9. Viroloogiline ravivastus (8. päev) pärast 7-päevast funktsionaalset monoterapiat patsientidel, kellel oli RAL/EVG osa äsja kasutatud ebaefektiivsest raviskeemist, VIKING 3

Ravieelsed näitajad	Dolutegraviir 50 mg kaks korda ööpäevas N=88		
	n	Keskmine (SD) plasma HIV-1 RNA log ₁₀ k/ml	Mediaan
Tuletatud IN mutatsiooni grupp ravieelselt, kes sai RAL/EVG ravi			
Muu primaarne mutatsioon kui Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundaarne mutatsioon ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 sekundaarne mutatsioon ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*Parasjagu kasutatava, kuid ebaefektiivse raviskeemi osana RAL/EVG saavast 98 patsiendist 88 patsiendil tuvastati uuringu alguses ja 8. uuringupäeval plasmast tehtud HIV-1 RNA tulemuse hindamisanalüüsis primaarne INI mutatsioon. ^a Hõlmas primaarseid IN resistentsusmutatsioone N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b Sekundaarsed mutatsioonid G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Ravieelselt primaarsete mutatsioonideta patsientidel (N=60) (st RAL/EVG ei kuulunud äsja kasutatud ebaefektiivse ravi hulka) oli 8. päeval viiruse hulk vähenenud 1,63 log₁₀ võrra.

Pärast funktsionaalse monoterapia faasi oli uuritavatel võimalus uuesti optimeerida foonravi. Üldine ravivastuse osakaal 24 ravinädala jooksul oli 69% (126/183), mis üldiselt püsis 48 nädalat 116/183 patsiendil (63%) koos HIV-1 RNA <50 koopiat/ml (ITT-E, algoritm Snapshot). Kui kõrvale jäeti patsiendid, kes ravi katkestasid efektiivsusega mitteseotud põhjustel, ja need, kes kaldusid uuringuprotokollist oluliselt kõrvale

(dolutegraviiri ebaõige annustamine, keelatud ravimite samaaegne kasutamine), täpsemalt „virooloogilise ravivastuse (VO) populatsioon“, olid vastavate ravivastuste määrad 75% (24. nädalal 120/161) ja 69% (48. nädalal 111/160).

Ravivastuse määr oli väiksem Q148-mutatsiooni ravieelse olemasolu korral ja eriti ≥ 2 sekundaarse mutatsiooni esinemisel, vt tabel 10. Üldine tundlikkuse skoor optimeeritud foonravi suhtes ei olnud seotud 24. nädala ega 48. nädala ravivastusega.

Tabel 10. Ravivastus ravieelse resistentsuse järgi VIKING-3 VO populatsioonis (HIV-1 RNA <50 koopiat/ml, Snapshot algoritm)

	Nädal 24 (N=161)				Nädal 48 (N=160)	
Tuletatud IN mutatsiooni grupp	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Kokku	Kokku
Puudub primaarne IN mutatsioon ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Muu primaarne mutatsioon kui Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundaarne mutatsioon ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 sekundaarset mutatsiooni ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Ainult INI resistentsuse varasemad või fenotüübilised andmed.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: kombineeritud genotüübiline ja fenotüübiline resistentsus (<i>Monogram Biosciences Net Assessment</i>)						

Uuringu VIKING-3 CD4+ T-rakkude arvu muutuse mediaanvärtus algväärtusega võrreldes oli täheldatud andmete põhjal 24. nädalal 61 rakku/mm³ ja 48. nädalal 110 rakku/mm³.

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus VIKING-4 (ING116529) randomiseeriti 30 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanut, kellel esines skriiningul primaarne genotüübiline resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, saama kas dolutegraviiri 50 mg kaks korda ööpäevas või platseebot koos äsja kasutatud ebaefektiivse raviskeemiga 7 päeva jooksul, millele järgnes avatud uuringufaas, kus kõik uuritavad said dolutegraviiri. Ravieelselt oli patsientide vanuse mediaan 49 aastat, 20% olid naised, 58% mitte valge rassi esindajad ning 23%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon. Ravieelne CD4+ rakkude arvu mediaanvärtus oli 160 rakku/mm³, eelneva retroviirusvastase ravi kestuse mediaan oli 13 aastat ja 63%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Uuritavatel esines ravieelselt resistentsus mitme retroviirusvastase ravimrühma suhtes: 80%-l oli ≥ 2 NRTI, 73%-l ≥ 1 NNRTI ja 67%-l ≥ 2 PI põhilist mutatsiooni; 83%-l oli mitte-R5 viirus. Kuueteistkümmel uuritaval 30-st (53%) esines ravieelselt Q148 mutatsiooniga viirus. Esmane tulemusnäitaja 8. päeval näitas, et dolutegraviir 50 mg kaks korda ööpäevas on parem platseebost; plasma HIV-1 RNA ravieelsega võrreldud muutuse kohandatud keskmine ravierinevus oli $-1,2 \log_{10}$ koopiat/ml (95% CI $-1,5 \dots -0,8 \log_{10}$ koopiat/ml, $p < 0,001$). 8. päeva ravivastused selles platseebokontrolliga uuringus olid täielikult kooskõlas uuringus VIKING-3 (mis ei olnud platseebokontrolliga uuring) täheldatuga, kaasa arvatud ravieelsete INI resistentsuse kategooriate järgi. 48. nädalal oli 40%-l uuritavatest (12/30) HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml (ITT-E, Snapshot algoritm).

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

Lapsed

I/II faasi 48-nädalases mitmekeskesuselises avatud uuringus (P1093/ING112578) hinnati dolutegraviiri farmakokineetilisi näitajaid, ohutust, taluvust ja efektiivsust pärast üks kord ööpäevas annustamist ravimi kasutamisel osana kombinatsioonravist HIV-1 infektsiooniga, varem ravitud, integraasi inhibiitorit mittesaanud lastel ja noorukitel (vanus ≥ 4 nädalat kuni < 18 aastat).

Efektiivsuse tulemustesse (tabel 11) on kaasatud uuritavad, kes said soovitatava annuse üks kord ööpäevas kas õhukese polümeerikattega tablette või disperseeruvaid tablette.

Tabel 11. Viirusvastane ja immunoloogiline aktiivsus lastel 24. kuni 48. nädalal

	24. nädal N = 75		48. nädal N = 66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Uuritavate osakaal, kellel on HIV RNA < 50 koopiat/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Uuritavate osakaal, kellel on HIV RNA < 400 koopiat/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediaan (n)	(Q1, Q3)	Mediaan (n)	(Q1, Q3)
CD4+ muutus esialgsest rakkude arvus (rakku/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
CD4+ muutus esialgsest protsentides	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3 = esimene ja kolmas kvartiil, vastavalt.

^a HIV-1 RNA analüüsi tulemused < 200 koopiat/ml LLOD-iga 200 koopiat/ml arvestati kui > 50 koopiat/ml selles analüüsis

^b Analüüsis kasutati *snapshot*-algoritmi

Viroloogilise ravivastuseta uuritavatest 5/36 tekkis integraasi inhibiitori asendus G118R. Nendest viiest uuritavast neljal esinesid täiendavad integraasi asendused positsioonides L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Neljal uuritaval viiest, kellel tekkis mutatsioon G118R, oli fenotüüpiline teave kättesaadav. Nende nelja uuritava dolutegraviiri FC (kordne muutus võrreldes metsikut tüüpi viirusega) jäi vahemikku 6 kuni 25 korda.

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

Puuduvad andmed dolutegraviiri ja lamivudiini kombineeritud raviskeemi kasutamise kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dolotegraviiri farmakokineetika on sarnane tervetel ja HIV-infektsiooniga isikutel. Dolotegraviiri farmakokineetika varieeruvus on väike kuni mõõdukas. I faasi uuringutes osalenud tervetel isikutel jäi AUC ja C_{max} uuritavate vaheline CVb% vahemikku $\sim 20\text{...}40\%$ ning C_t vahemikku $30\text{...}65\%$ kõikide uuringute lõikes. Dolotegraviiri farmakokineetika uuritavate vaheline varieeruvus oli suurem HIV-infektsiooniga uuritavatel kui tervetel isikutel. Uuritavatel esinev individuaalne varieeruvus (CVw%) on väiksem kui uuritavate vaheline varieeruvus.

Õhukese polümeerikattega tablettidel ja disperseeruvatel tablettidel ei ole sarnane biosaadavus. Disperseeruvate tablettide suhteline biosaadavus on ligikaudu 1,6 korda suurem võrreldes õhukese polümeerikattega tablettidega. Seega on 50 mg dolutegraviiri annus õhukese polümeerikattega tabletina/tablettidena manustatuna sarnase ekspositsiooniga kui 30 mg dolutegraviiri annus, mis on manustatud kuue 5 mg disperseeruva tabletina. Samamoodi on 40 mg dolutegraviiri annuse, mis on manustatud nelja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletina, ekspositsioon võrreldav 25 mg dolutegraviiri annusega, mis on manustatud viie 5 mg disperseeruva tabletina.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub dolutegraviir kiiresti, mediaanne T_{max} on 1...3 tundi pärast tableti või dispergeeruva tableti annuse manustamist.

Toit suurendas dolutegraviiri imendumise ulatust ja aeglustas imendumise kiirust. Dolutegraviiri biosaadavus sõltub toidu koostisest: väikese, keskmise ja suure rasvasisaldusega eine toimel suurenes õhukese polümeerikattega tableti puhul dolutegraviiri $AUC_{(0-\infty)}$ vastavalt 33%, 41% ja 66% ning C_{max} 46%, 52% ja 67%, T_{max} pikenes 3, 4 ja 5 tunnini tühja kõhuga manustamisel täheldatud 2 tunniga võrreldes. Kirjeldatud tõusud võivad olla kliiniliselt olulised teatud integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse korral. Seetõttu on soovitatav patsientidel, kelle HIV on resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, võtta ravimit koos toiduga (vt lõik 4.2).

Dolutegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

Jaotumine

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

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

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

Biotransformatsioon

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

Ravimite koostoimed

In vitro puudus dolutegraviiril otsene või ilmnes nõrk ($IC_{50} > 50 \mu M$) tsütokroom P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ensüüme, uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT)1A1 või UGT2B7 või transportereid Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 või MRP4 inhibeeriv toime. *In vitro* ei indutseerinud dolutegraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Nende andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet põhiliste ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (vt lõik 4.5).

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

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Randomiseeritud erinevate annuste uuringus (ING111521) avaldus dolutegraviiri monoteeraapiat saanud HIV-1 infektsiooniga isikutel kiire ja annusest sõltuv viirusvastane toime HIV-1 RNA keskmise langusega $2,5 \log_{10}$ 11. päeval 50 mg annuse kasutamisel. Viirusvastane toime püsis 3...4 päeva pärast viimase annuse manustamist 50 mg õhukese polümeerikattega tableti rühmas.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine, mis kasutab kliinilistes uuringutes integraasi inhibiitorite suhtes resistentsetelt patsientidelt saadud andmeid, näitab, et annuse suurendamisel 50 mg-lt õhukese polümeerikattega tabletilt kaks korda ööpäevas 100 mg õhukese polümeerikattega tabletini kaks korda ööpäevas võib suureneda dolutegraviiri efektiivsus integraasi inhibiitorite suhtes resistentsetel patsientidel, kellel on kauglearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused piiratud. Prognoositi ravile reageerinute (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) osakaalu suurenemist 24. nädalal ligikaudu 4...18% uuritavate seas, kellel on Q148 + ≥ 2 sekundaarset mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Kuigi neid simuleeritud tulemusi ei ole kinnitatud kliinilistes uuringutes, võib selle suure annuse kasutamist kaaluda Q148 + ≥ 2 sekundaarse mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I esinemise korral patsientidel, kellel on kauglearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused üldiselt piiratud. Puuduvad kliinilised andmed kaks korda ööpäevas manustatava 100 mg õhukese polümeerikattega tableti annuse ohutuse või efektiivsuse kohta. Atasanaviiriga koosmanustamisel suureneb oluliselt dolutegraviiri ekspositsioon ja seda ei tohi kasutada kombinatsioonis suure annusega, kuna sellest tuleneva dolutegraviiri ekspositsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Dolutegraviiri farmakokineetikat hinnati manustatuna üks kord ööpäevas õhukese polümeerikattega tablettidena ja dispergeeruvate tablettidena HIV-1 infektsiooniga imikutel, lastel ja noorukitel vanuses ≥ 4 nädalat kuni < 18 aastat kahes käimasolevas uuringus (P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296). Üks kord ööpäevas kehakaalu põhjal annustamise juures tasakaaluseisundi simuleeritud plasmaekspositsioon on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12. Simuleeritud dolutegraviiri farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte üks kord ööpäevas kehakaalul põhineva annustamise juures HIV-1 infektsiooniga lastel

Kehakaalu vahemik (kg)	Dolutegraviiri annustamise vorm ^a	Annus üks kord ööpäevas (mg)	FK näitaja Geomeetriline keskmine (90% CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 kuni < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 kuni < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 kuni < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 kuni < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 kuni < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 kuni < 25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 kuni < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 kuni < 35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Sihimärk: geomeetriline keskmine				46 (37...134)	995 (697...2260)
DT = dispergeeritav tablett FCT = õhukese polümeerikattega tablett a. Dolutegraviiri biosaadavus DT kujul on ~1,6-kodne dolutegraviiri biosaadavus FCT kujul. b. < 6 kuu vanune c. ≥ 6 kuu vanune					

Alternatiivse kaks korda ööpäevas kehakaalu põhjal annustamise juures tasakaaluseisundi simuleeritud plasmaekspositsioon on kokku võetud tabelis 13. Erinevalt üks kord ööpäevas annustamisest ei ole kaks korda ööpäevas annustamise simuleeritud andmeid kliiniliste uuringutega kinnitatud.

Tabel 13. Simuleeritud dolutegraviiri farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte alternatiivse kaks korda ööpäevas kehakaalul põhineva annustamise juures HIV-1 infektsiooniga lastel

Kehakaalu vahemik (kg)	Dolutegraviiri annustamise vorm ^a	Annus kaks korda ööpäevas (mg)	FK näitaja Geomeetriline keskmine (90% CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 kuni < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 kuni < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 kuni < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 kuni < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 kuni < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 kuni < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 kuni < 35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥ 35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT = dispergeeritav tablett
FCT = õhukese polümeerikattega tablett
d. Dolutegraviiri biosaadavus DT kujul on ~1,6-kodne dolutegraviiri biosaadavus FCT kujul.
e. < 6 kuu vanune
f. ≥ 6 kuu vanune

Eakad

Dolutedraviiri populatsiooni farmakokineetiline analüüs HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel saadud andmetega näitas, et vanusel puudus kliiniliselt oluline toime dolutedraviiri ekspositsioonile.

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

Neerukahjustus

Muutumatul kujul toimeaine renaalne kliirens on dolutedraviiri vähetähtis eliminatsioonitee. Ühekordse 50 mg dolutedraviiri õhukese polümeerikattega tablettide annuse farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega patsientide (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ja sobivate tervete kontrollisikute osalusel. Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes dolutedraviiri ekspositsioon ligikaudu 40%. Languse mehhanism on teadmata. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole Tivicay kasutamist uuritud.

Maksakahjustus

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

Ravimeid metaboliseerivate ensüümide polümorfism

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

Sugu

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

Rass

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

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes läbis dolutedraviir platsentat.

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

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

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

Dolutedraviiri suurte annuste pikaajalise igapäevase kasutamise toimet on hinnatud suukaudsete annuste korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (kuni 26 nädalat) ja ahvidel (kuni 38 nädalat). Dolutedraviiri esmane toime oli seedetrakti talumatus või ärritus rottidel ja ahvidel annuste juures, mille puhul saavutatakse süsteemne ekspositsioon, mis on vastavalt ligikaudu 21 ja 0,82 kordne 50 mg kaks korda ööpäevas manustamisel inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel. Kuna seedetrakti talumatus arvatakse olevat tingitud toimeaine paiksest toimest, on sobiv selle toksilise toime ohutuspiire määrata mg/kg või mg/m² baasil. Seedetrakti talumatus tekkis ahvidel inimese mg/kg baasil ekvivalentsest annusest (50 kg kaaluv inimene, kes manustab 50 mg kaks korda päevas) 15 korda suuremate ja inimese mg/m² baasil ekvivalentsest annusest 5 korda suuremate annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon Naatriumtärklisglükolaat
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
5 aastat

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
4 aastat

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Tivicay 25 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga pudel sisaldab kuivatusaine pakikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. jaanuar 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 5 mg disperseeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks disperseeruv tablett sisaldab naatriumdolutedraviiri koguses, mis vastab 5 mg dolutedraviirile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Disperseeruv tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille läbimõõt on ligikaudu 6 mm ning mille ühel küljel on pimetrükk „SV H7S“ ja teisel „5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tivicay kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 4 nädala vanusest või vanematele kehakaaluga vähemalt 3 kg.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud

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

Dolutedraviiri soovitatav annus on 30 mg (kuus 5 mg disperseeruvat tabletti) suu kaudu üks kord ööpäevas.

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

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

Dolutedraviiri soovitatav annus on 30 mg (kuus 5 mg disperseeruvat tabletti) kaks korda ööpäevas.

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

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

Noorukid, lapsed ja imikud vanuses 4 nädalat ja vanemad ja kehakaaluga vähemalt 3 kg

HIV 1 infektsiooniga patsiendid, kellel esinev viirus ei ole resistentne integraasi inhibiitorite suhtes
Dolutegraviiri soovitatav annus määratakse kindlaks kehakaalu ja vanuse põhjal (vt tabel 1 ja lõik 5.2).

Tabel 1. Dispergeeruvate tablettide annustamissoovitused lastel

Kehakaal (kg)	Annus
3 kuni 6	5 mg üks kord ööpäevas
6 kuni 10 < 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas
> 6 kuud	15 mg üks kord ööpäevas
10 kuni 14	20 mg üks kord ööpäevas
14 kuni 20	25 mg üks kord ööpäevas
20 või rohkem	30 mg üks kord ööpäevas

Alternatiivina võib annuse jagada kaheks võrdseks annuseks, millest üks annus võetakse hommikul ja teine annus õhtul (vt tabel 2 ja lõik 5.2).

Tabel 2. Dispergeeruvate tablettide annustamissoovitused lastel

Kehakaal (kg)	Annus
3 kuni 6	---
6 kuni 10 < 6 kuud	5 mg kaks korda ööpäevas
> 6 kuud	10 mg kaks korda ööpäevas
10 kuni 14	10 mg kaks korda ööpäevas
14 kuni 20	15 mg kaks korda ööpäevas
20 või rohkem	15 mg kaks korda ööpäevas

HIV-1 infektsiooniga patsiendid, kellel esinev viirus on resistentne integraasi inhibiitorite suhtes
Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutegraviiri annuse soovitamiseks noorukitele, lastele ja imikutele.

Õhukese polümeerikattega tabletid

Tivicay on saadaval dispergeeruvate tablettidena patsientidele vanuses 4 nädalat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 3 kg või patsientidele, kellele õhukese polümeerikattega tabletid ei sobi. Tivicay on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena patsientidele vanuses 6 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 14 kg. Patsiendid võivad vahetada dispergeeruvad tabletid õhukese polümeerikattega tablettide vastu. Dispergeeruvate tablettide ja õhukeste polümeeriga kaetud tablettide biosaadavus ei ole omavahel võrreldavad, mistõttu ei ole annuse vahetamine milligrammide mahult täpselt sama (vt lõik 5.2). Näiteks on dispergeeruva tableti soovitatav täiskasvanu annus 30 mg versus õhukese polümeerikattega tableti annusega 50 mg. Dispergeeruvad tabletid õhukese polümeerikattega tablettide vastu vahetavad patsiendid peavad järgima vastavale ravimvormile omaseid annustamise soovitusi.

Vahalejäänud annused

Kui patsiendil jääb Tivicay annus manustamata, tuleb see sisse võtta niipea kui võimalik, eeldusel et järgmise annuse manustamiseni on aega üle 4 tunni. Kui järgmise annuse manustamiseni on aega alla

4 tunni, peab patsient jätma unustatud annuse võtmata ning jätkama ravimi manustamist tavalise skeemi järgi.

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Dolutedraviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 4 nädala või kehakaaluga alla 3 kg ei ole veel tõestatud. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, puuduvad piisavad andmed dolutedraviiri annuse soovitamiseks noorukitele, lastele ja imikutele. Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tivicay'd võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb Tivicay'd eelistatavalt võtta koos toiduga, et suurendada ravimi ekspositsiooni (eriti Q148 mutatsioonidega patsientidel) (vt lõik 5.2). Dispergeeruvad tabletid võib dispergeerida joogivees või neelata tervelt koos joogiveega.

Dispergeerituna oleneb vee kogus määratud tablettide arvust. Tablett/tabletid tuleb täielikult dispergeerida enne neelamist. Tablette ei tohi närida, lõigata ega purustada. Ravimi annus tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast annuse valmistamist. Kui möödunud on rohkem kui 30 minutit, tuleb kasutamata annus ära valada ja valmistada uus annus. Tableti dispergeerimise ülevaatlük juhend on toodud pakendi infolehes (vt sammsammulist kasutusjuhendit).

Lämbumisrisiki vähendamiseks tervete tablettide neelamisel ei tohi patsiendid neelata korraga rohkem kui ühe tableti.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimid, mis on orgaaniliste katioonide transporter 2 (OCT2) substraadid, sealhulgas (kuid mitte ainult) fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin; vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

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

Oportunistlikud infektsioonid

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

Ravimite koostoimed

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

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

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmab kortikosteroidide ja bisfosfonaatide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immuunosupressiooni ja kõrgemat kehamassiindeksit), on haigusjuhtudest teatatud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist kombineeritud

retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada, et liigesvalu, -jäikuse või liikumisraskuste tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide ja kehakaalu puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Lamivudiin ja dolutegraviir

Kahes suures randomiseeritud pimeuuringus GEMINI 1 ja GEMINI 2 uuriti dolutegraviiri õhukese polümeerikattega tablettide 50 mg üks kord ööpäevas ja lamivudiini 300 mg üks kord ööpäevas kombineeritud raviskeemi (vt lõik 5.1). See raviskeem sobib HIV-1 infektsiooni raviks ainult juhul, kui puudub teadaolev või kahtlustatav resistentsus integraasi inhibiitorite klassi või lamivudiini suhtes.

Abiained

Tivicay sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime dolutegraviiri farmakokineetikale

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

Dolutegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva metabolismi kaudu. Dolutegraviir on ka UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ja BCRP substraat; seetõttu võivad neid ensüüme indutseerivad ravimid põhjustada dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni ja seeläbi terapeutilise toime vähenemist (vt tabel 3). Dolutegraviiri manustamisel koos teiste nimetatud ensüüme inhibeerivate ravimitega võib dolutegraviiri plasmakontsentratsioon suurened (vt tabel 3).

Teatud happesust vähendavate ainete toimel väheneb dolutegraviiri imendumine (vt tabel 3).

Dolutegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

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

In vitro inhibeeris dolutegraviir renaalset orgaanilist katioontransporterit 2 (OCT2) ning transporterit MATE-1 (*multidrug and toxin extrusion transporter*). *In vivo* täheldati patsientidel kreatiniini kliirensi vähenemist 10...14% võrra (sekretoorne fraktsioon sõltub OCT2 ja MATE-1 transpordist). *In vivo* võib dolutegraviiri toimel suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OCT2-st või MATE-1-st (nt fampridiin [tuntud ka kui dalfampridiin], metformiin) (vt tabel 3).

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

Tabelis 3 on toodud tuvastatud ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitteretroviirusvastaste ravimitega.

Koostoimete tabel

Dolutegraviiri ja samaaegselt manustatavate ravimite koostoimed on loetletud tabelis 3 (tõus on tähistatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutumatu kui “↔”, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kui “AUC”, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui “C_{max}”, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui “C_τ”).

Tabel 3. Ravimite koostoimed

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

Rilpiviriin	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpiviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofoviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Proteaasi inhibiitorid</i>		
Atasnaviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atasnaviir ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Andmete puudumise tõttu ei tohi koos atasnaviiriga manustamisel Tivicay annus ületada 30 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Atasnaviir/ritonaviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atasnaviir ↔ Ritonaviir ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Andmete puudumise tõttu ei tohi koos atasnaviiriga manustamisel Tivicay annus ületada 30 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Tipranaviir/ritonaviir (TPV+RTV)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule tuleb manustada kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos tipranaviiri/ritonaviiriga. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb seda kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).
Fosamprenaviir/ritonaviir (FPV+RTV)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Kui puudub resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, ei ole annuse kohandamine vajalik. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb kaaluda alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda fosamprenaviiri/ritonaviiri.
Darunaviir/ritonaviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lopinaviir/ritonaviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Muud viirusvastased ained		
Daklatasviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasviir ↔	Daklatasviiri toimel ei muutunud dolutegraviiri plasmakontsentratsioon kliiniliselt olulisel määral. Dolutegraviir ei muutnud daklatasviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Muud ravimid		
<i>Kaltsiumikanali blokaator</i>		
Fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin)	Fampridiin ↑	Dolutegraviiri samaaegne manustamine võib põhjustada krampe OCT2 transporterit inhibeerimisest tingitud fampridiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu; koosmanustamist ei ole uuritud. Fampridiini ja dolutegraviiri koosmanustamine on vastunäidustatud.
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Koos karbamasepiiniga manustamisel tuleb dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule manustada kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada karbamasepiini alternatiive.
Okskarbasepiin Fenütoiin Fenobarbitaal	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast ekspositsiooni langust, nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Nende metabolismi indutseerijatega koosmanustamisel tuleb dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule manustada kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda neid metabolismi indutseerijaid.
<i>Asooli tüüpi seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool Flukonasool Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Teiste CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel saadud andmete põhjal ei ole märkimisväärset tõusu oodata.
<i>Taimsed preparaadid</i>		
Liht-naistepuna	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast ekspositsiooni langust, nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Liht-naistepunaga koosmanustamisel tuleb dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule manustada kaks korda ööpäevas. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. INI-resistentsetel patsientidel tuleb võimalusel kasutada alternatiivseid kombinatsioone, mis ei sisalda liht-naistepuna.
<i>Antatsiidid ja toidulisandid</i>		
Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavad antatsiidid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavat antatsiidi ja dolutegraviiri tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).

Kaltsiumipreparaadid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	Kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiini ning dolutegraviiri tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Rauapreparaadid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	
Multivitamiinid	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (kompleksi seondumine polüvalentsete ionidega)	
<i>Kortikosteroidid</i>		
Prednisoloon	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Diabeediravimid</i>		
Metformiin	Metformiin ↑ Manustamisel koos dolutegraviiri 50 mg õhukese polümeerikattega tablettidega üks kord ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Manustamisel koos dolutegraviiri 50 mg õhukese polümeerikattega tablettidega kaks korda ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb dolutegraviiri samaaegsel manustamisel kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest metformiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu on neil patsientidel suurenenud laktatsidoosi tekkeoht (vt lõik 4.4).
<i>Antimükobakteriaalsed ravimid</i>		
Rifampitsiin	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Dolutegraviiri soovitatav annus täiskasvanule tuleb manustada kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos rifampitsiiniga ning puudub resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes. Lastele tuleb kehakaalul põhinev üks kord ööpäevas manustatav annus manustada kaks korda ööpäevas. Kui esineb resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, tuleb seda kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).
Rifabutiin	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

	(UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	
<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etünüülradiool (EE) ja norelgestromiin (NGMN)	Dolutegraviir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegraviiril ei olnud farmakodünaamilist toimet luteiniseerivale hormoonile (LH), folliikuleid stimuleerivale hormoonile (FSH) ja progesteroonile. Dolutegraviiriga koosmanustamisel ei ole vaja kohandada suukaudsete kontratseptiivide annust.
<i>Valuvaigistid</i>		
Metadoon	Dolutegraviir ↔ Metadoon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Kumbagi ravimi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada dolutegraviiri (vt allpool) kasutamisega seotud neuraalorüü defektide võimaliku riski, kaasa arvatud efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas.

Kui naine kavatab rasestuda, tuleb patsiendiga arutada dolutegraviiriga ravi jätkamisest saadavat kasu ja sellega seotud riske.

Rasedus

Botswanas läbi viidud sünnitulemuste seireuuring inimestel näitab neuraalorüü defektide esinemissageduse vähest suurenemist: 7 juhtu 3591 sünnituse kohta (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) rasestumise ajal dolutegraviiri sisaldanud raviskeeme saanud naistel võrreldes 21 juhuga 19 361 sünnituse kohta (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) rasestumise ajal dolutegraviiri mittesisaldanud raviskeeme saanud naistel.

Neuraalorüü defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis jääb vahemikku 0,5...1 juht 1000 elussünni kohta (0,05...0,1%). Enamik neuraalorüü defekte tekib embrüonaalse arengu esimese 4 nädala jooksul pärast viljastumist (ligikaudu 6 nädalat pärast viimast menstruatsiooni). Kui rasedus leiab kinnitust esimesel trimestril dolutegraviiri kasutamise ajal, tuleb patsiendiga arutada dolutegraviiriga ravi jätkamisest vs. mõnele teisele retroviirusvastasele raviskeemile üleminekust saadavat kasu ja sellega seotud riske, võttes arvesse gestatsioonivanust ja neuraalorüü defekti tekkeks kriitilist ajaperioodi.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri andmete analüüs ei näidanud suurte väärarengute riski suurenemist enam kui 600-l raseduse ajal dolutegraviiri saanud naisel, kuid neuraalorüü defektide riski hindamiseks ei ole praegu piisaval hulgal andmeid.

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes ei tuvastatud arenguhäireid, kaasa arvatud neuraalorüü defekte (vt lõik 5.3).

Enam kui 1000 teise ja kolmanda trimestri ajal dolutegraviiriga ravitud raseda kohta saadud andmed ei näita lootele/vastsündinule toksilise toime suuremat riski. Dolutegraviiri tohib raseduse teisel ja kolmandal trimestril kasutada juhul, kui ravist oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Inimestel läbib dolutegraviir platsentat. HIV-infektsiooniga elavatel rasedatel naistel oli dolutegraviiri kontsentratsiooni mediaan loote nabaväädis ligikaudu 1,3 korda suurem võrreldes ema plasmakontsentratsiooniga.

Dolutegraviiri toime kohta vastsündinutele ei ole piisaval hulgal andmeid.

Imetamine

Dolutegraviir eritub rinnapiima väikeses koguses (on näidatud dolutegraviiri sisalduse mediaani suhet 0,033 rinnapiimas/ema plasmal). Teave dolutegraviiri mõju kohta vastsündinutele/imikutele on ebapiisav.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige raskem kõrvaltoime, mida täheldati ühel patsiendil, oli ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldus lööbe ja raske maksakahjustusena (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini täheldatud ravist tingitud kõrvaltoimed olid iiveldus (13%), kõhulahtisus (18%) ja peavalu (13%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mis loeti vähemalt võimalikult dolutegraviiriga seotuks, on loetletud organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on klassifitseeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom (vt lõik 4.4)**
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
	Sage	Ebanormaalsed unenäod
	Sage	Depressioon
	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Paanikahoog
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted*, suitsiidikatsed* *eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus.
	Harv	Sooritatud suitsiid* *eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus.
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Väga sage	Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine
	Sage	Kõhupuhitus
	Sage	Ülakõhuvalu
	Sage	Kõhuvalu
	Sage	Ebamugavustunne kõhus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alaniinaminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Hepatiit
	Harv	Äge maksapuudulikkus, bilirubiini tõus***
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Sage	Sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Liigesvalu
	Aeg-ajalt	Lihavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine, kehakaalu tõus

** vt allpool lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

*** kombinatsioonis transaminaaside tõusuga

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laboratoorsete biokeemiliste näitajate muutused

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

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel oli lubatud III faasi uuringutega liituda juhul, kui ravieelsed maksa biokeemilised näitajad ei ületanud normivahemiku ülempiiri (ULN) rohkem kui 5-kordselt. Üldiselt oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel ohutusprofiil sarnane ilma koinfektsioonita patsientidel täheldatuga, kuigi ASAT ja ALAT kõrvalekallete sagedus oli suurem B- ja/või C-hepatiidi

koinfektsiooniga patsientide alagrupis. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel dolutegraviirravi alguses, eriti nendel, kelle B-hepatiidi ravi oli peatatud (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamisel tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Kirjeldatud on ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Käimasolevatest uuringutest P1093 (ING112578) ja ODYSSEY (201296) 172 imiku, lapse ja noorukiga (vanuses 4 nädalat kuni 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 3 kg), kes said soovitatavas annuses disperseeruvaid tablette või õhukese polümeerikattega tablette üks kord ööpäevas, saadud andmete põhjal ei esinenud neil täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida täheldati täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dolutegraviiri üleannustamise kogemus on praegu vähene.

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained, ATC-kood: J05AJ03.

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Viirusvastane toime rakukultuuris

Dolutegraviiri IC₅₀ erinevate laboritüvede puhul oli perifeerse vere mononukleaarseid rakke (PBMC) kasutades 0,5 nM ja MT-4 rakke kasutades vahemikus 0,7...2 nM. Sarnaseid IC₅₀ väärtusi täheldati kliiniliste isolaatide puhul ilma olulise erinevusega alatüüpide vahel; A-, B-, C-, D-, E-, F- ja G-klaadi ning O-grupi 24 HIV-1 isolaadi seas oli keskmine IC₅₀ väärtus 0,2 nM (vahemik 0,02...2,14). 3 HIV-2 isolaadi puhul oli keskmine IC₅₀ 0,18 nM (vahemik 0,09...0,61).

Viirusvastane toime kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega

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

Toime inimese seerumile

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

Resistentsus

Resistentsus in vitro

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

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

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

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

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

võrdne10-ga.

Resistentsus in vivo

Varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said IIb ja III faasi uuringutes dolutegraviiri + 2 nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI-d), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes (n = 1118, järelkontroll 48...96 nädalat). Eelnevalt ravimata patsientidel, kes said GEMINI-uuringutes 144 nädala jooksul dolutegraviiri + lamivudiini (n = 716), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi klassi või NRTI klassi suhtes.

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

Integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse olemasolu korral (uuring VIKING-3) tekkisid järgmised mutatsioonid 32 patsiendil, kellel ilmnis uuringuplaani järgi määratletud viroloogilise ravivastuse kadumine (PDVF, *protocol-defined virological failure*) 24 nädala jooksul ning esinesid paaris genotüübid (kõik said ravi dolutegraviiri õhukese polümeerikattega tablettide 50 mg suuruse annusega kaks korda ööpäevas + optimeeritud foonravi): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4) ja N155H (n = 1) ning E157E/Q (n = 1). Ravist tingitud resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes ilmnis tüüpiliselt patsientidel, kellel oli anamneesis Q148-mutatsioon (raviaelsed või varasemad andmed). 24. ja 48. nädala vahel täheldati PDVF-i veel viiel uuritaval, kellest kahel esinesid ravi ajal tekkinud mutatsioonid. Ravi ajal tekkinud mutatsioonid või mutatsioonikogumid olid L74I (n = 1), N155H (n = 2).

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

Lastel, kellel eelnev ravi osutus ebaefektiivseks, kuid kes ei olnud saanud integraasi inhibiitorit, täheldati integraasi mutatsiooni G118R viiel patsiendil 159-st, kes said ravi dolutegraviiriga, mida kasutati koos uurija valitud foonraviga. Nendest viiest uuritavast neljal esinesid täiendavad integraasi asendused positsioonides L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Neljal uuritaval viiest, kellel tekkis mutatsioon G118R, oli fenotüüpiline teave kättesaadav. Nende nelja uuritava dolutegraviiri FC (kordne muutus võrreldes metsikut tüüpi viirusega) jäi vahemikku 6 kuni 25 korda.

Mõju elektrokardiogrammile

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Dolutegraviiri efektiivsus HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud isikutel põhineb 96 nädala andmete analüüsidel. Need andmed saadi kahest randomiseeritud, rahvusvahelisest, topeltpimedast, võrdlusravimite kontrolliga uuringust SPRING-2 (ING113086) ja SINGLE (ING114467). Seda toetavad ka 96. nädala andmed ühest randomiseeritud ja toimeainega kontrollitud avatud disainiga uuringust FLAMINGO (ING114915) ning täiendavad andmed uuringu SINGLE avatud faasist kuni 144. nädalani. Dolutegraviiri ja lamivudiini kombinatsiooni efektiivsust täiskasvanutel toetavad 144 nädala andmed, mis on saadud kahest identsest 148-nädalasest randomiseeritud mitmekeskuselisest topeltpimedast samaväärsuse uuringust GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543).

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

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

Tabelis 5 on toodud uuringutest SPRING-2 ja SINGLE esmane tulemusnäitaja ja teised 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).

Tabel 5. Uuringute SPRING-2 ja SINGLE 48. nädala tulemused (snapshot-algoritm, < 50 koopiat/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegraviir 50 mg 1 kord ööpäevas + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg 2 korda ööpäevas + 2 NRTI N = 411	Dolutegraviir 50 mg + ABC/3TC 1 kord ööpäevas N = 414	EFV/TDF/FTC 1 kord ööpäevas N=419
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	88%	85%	88%	81%
Ravierinevus*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA < 50 koopiat milliliitris uuringu alguse kaasmuutujate järgi				
Ravieelne viiruse hulk (koopiat/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%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/mm³)				
< 200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 kuni < 350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥ 350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI foonravi				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sugu				
Mees	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Naine	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rass				
Valge				
Afroameerika	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
päritolu/Aafrika päritolu/Muu	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vanus (aastad)				
< 50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥ 50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)

CD4 muutuse mediaan ravieelsega võrreldes	230	230	246‡	187‡
* Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi. † Hõlmab uuritavaid, kes vahetasid foonravi uue ravimklassi või foonravi vastu, mis ei olnud uuringuplaani järgi lubatud, või efektiivsuse puudumise tõttu enne 48. nädalat (ainult SPRING-2), samuti uuritavaid, kes katkestasid ravi enne 48. nädalat efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu, ning uuritavaid, kellel on 48. nädalal ≥ 50 koopiat. ‡ Kohandatud keskmine ravierinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0,001$)				

48. nädalal ei olnud dolutegraviir uuringus SPRING-2 raltegraviirist halvem ja uuringus SINGLE oli dolutegraviir + ABC/3TC parem kui efavirens/TDF/FTC ($p = 0,003$); vt ülaltoodud tabel 5. Uuringus SINGLE oli dolutegraviiriga ravitud patsientidel mediaanaeg viiruse supressiooni saavutamiseni lühem (28 päeva vs. 84 päeva; $p < 0,0001$; eelnevalt määratletud ja korduse suhtes kohandatud analüüs).

96. nädalal täheldatud tulemused ühtisid 48. nädala tulemustega. Uuringus SPRING-2 ei olnud dolutegraviir raltegraviirist halvem (viiruse supressioon vastavalt 81% vs 76% patsientidest) ja CD4-rakkude arvu muutuse mediaanväärtus oli vastavalt 276 vs. 264 rakku/mm³. Uuringus SINGLE oli dolutegraviir + ABC/3TC jätkuvalt parem kui EFV/TDF/FTC (viiruse supressioon vastavalt 80% vs. 72%, ravi erinevus 8,0% (2,3, 13,8), $p = 0,006$, ja CD4-rakkude arvu kohandatud keskmine muutus vastavalt 325 vs. 281 rakku/mm³. Uuringu SINGLE avatud faasis püsis 144. nädalal viroloogiline supressioon, mis dolutegraviiri + ABC/3TC rühmas (71%) oli parem kui EFV/TDF/FTC rühmas (63%); ravierinevus oli 8,3% (2,0, 14,6).

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

Identsetes 148-nädalastes randomiseeritud topeltpimedates uuringutes GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543) randomiseeriti 1433 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi mittedaanud täiskasvanut saama kas kahte ravimit sisaldavat raviskeemi (dolutegraviir 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid pluss lamivudiin 300 mg üks kord ööpäevas) või kolme ravimit sisaldavat raviskeemi (dolutegraviir 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid üks kord ööpäevas koos fikseeritud annustes TDF/FTC-ga). Uuringusse kaasatud isikutel olid skriiningul mõõdetud plasma HIV-1 RNA väärtused 1000 koopiat/ml kuni $\leq 500\,000$ koopiat/ml. Uuringu alguse liitanalüüsi põhjal oli patsientide mediaanvanus 33 aastat, 15% olid naised, 31% mitte valge rassi esindajad, 6%-l esines C-hepatiidi koinfektsioon ja 9%-l CDC klassifikatsiooni järgi 3. staadium. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest oli nakatunud HIV mitte-B-alatüübiga; need tunnused olid ravirühmade vahel sarnased. Viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) dolutegraviiri pluss lamivudiini rühmas oli 48. nädalal samaväärne dolutegraviiri pluss TDF/FTC rühmas täheldatuga, nagu on näidatud tabelis 6. Liitanalüüsi tulemused olid kooskõlas üksikute uuringute tulemustega, mille puhul saavutati esmane tulemusnäitaja (plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutanute protsendi erinevus 48. nädalal *snapshot*-algoritmi põhjal). Kohandatud erinevus oli $-2,6\%$ (95% CI: $-6,7$; $1,5$) GEMINI-1 ja $-0,7\%$ (95% CI: $-4,3$; $2,9$) GEMINI-2 puhul eelnevalt määratletud samaväärsuse piirväärtusega 10%.

Tabel 6. Ravivastus (< 50 koopiat/ml, *snapshot*) uuringutes GEMINI 1 + 2, liitandmed nädalal 48.

	Dolutegraviir + 3TC (N = 716) n/N (%)	Dolutegraviir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Kõik patsiendid	655/716 (91)	669/717 (93)
	kohandatud erinevus -1,7% (CI95-4,4; 1,1) ^a	
HIV-1 RNA algväärtuste järgi		
≤ 100 000 koopiat/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 koopiat/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
CD4+ järgi		
≤ 200 rakku/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 rakku/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1 alatüübi järgi		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
mitte-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Viroloogilise ravivastuse kadumine kuni 48. nädalani ^b		
	6 (< 1)	4 (< 1)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus uuringu algusest 48. nädalani, r/mm ³		
	224	217
^a kohandatud stratifikatsioonifaktorite algväärtuste järgi: plasma HIV-1 RNA (≤ 100 000 koopiat/ml vs. > 100 000 koopiat/ml) ja CD4+ rakkude arv (≤ 200 rakku/mm ³ vs. > 200 rakku/mm ³).		
^b Kinnitatud plasma HIV-1 RNA väärtused ≥ 200 koopiat/ml pärast eelnevat kinnitatud supressiooni < 200 koopiat/ml.		

GEMINI uuringutes 96 nädala ja 144 nädala jooksul oli 95% usaldusintervalli alumine piir HIV-1 RNA-ga <50 koopiat/ml (*snapshot*) patsientide osakaalu kohandatud ravierinevuse osas suurem kui mittehalvemuse marginaal -10%, nii üksikute uuringute kui ka koondanalüüsi kohta vt tabel 7.

Tabel 7 Viroloogilised tulemused (snapshot algoritm) GEMINI 1 + 2, liitandmed 96. ja 144. nädalal.

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 liitandmed*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. nädal		144. nädal	
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	86%	90%	82%	84%
Ravi erinevus† (95% usaldusvahemik)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Viroloogiline ravivastuse puudumine	3%	2%	3%	3%
<u>Põhjused</u>				
Andmed aknas, ≥50 cps/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Lõpetatud, tõhususe puudumine	1%	<1%	1%	<1%
Lõpetatud, muud põhjused, ≥50 cps/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Muutus ARTis	<1%	<1%	<1%	<1%
Viroloogilised andmed puuduvad 96. nädalal / 144. nädalal.	11%	9%	15%	14%
<u>Põhjused</u>				
Uuringu katkestamine kõrvaltoimete või surma tõttu	3%	3%	4%	4%
Uuringu katkestamine muudel põhjustel	8%	5%	11%	9%
Jälgimiskaotus	3%	1%	3%	3%
Nõusolek tagasi võetud	3%	2%	4%	3%
Nõusolek tagasi võetud	1%	1%	2%	1%
Protokollide kõrvalekalded	1%	<1%	2%	1%
Arstide otsus	1%	<1%	2%	1%
Arstide otsus	0%	<1%	<1%	<1%
Puuduvad andmed aknas, uuringus				
DTG = Dolutegraviir				
* Koondanalüüsi tulemused on kooskõlas üksikute uuringute tulemustega.				
† Põhineb CMH-stratifitseeritud analüüsil, mis kohandab järgmisi algtaseme stratifikatsioonifaktoreid: Plasma HIV-1 RNA (≤100 000 c/ml vs. >100 000 c/ml) ja CD4+ rakkude arv (≤200 rakku/mm ³ vs. >200 rakku/mm ³). Koondanalüüs stratifitseeriti ka uuringu järgi. Hinnati, kasutades -10% mittehalmvõtmise marginaali.				
N = uuritavate arv igas ravigrupis				

Keskmine CD4+ T-rakkude arvu suurenemine kuni 144. nädalani oli 302 rakku/mm³ dolutegraviiri ja lamivudiini rühmas ja 300 rakku/mm³ dolutegraviiri ja tenofoviiri/emtritsitabiini rühmas.

Ravi käigus tekkinud resistentsus varem ravi mittesaanud patsientidel, kellel ravi oli ebaefektiivne
Dolutegraviiri saanud ravirühmades ei täheldatud uuringute SPRING-2 ja FLAMINGO 96-nädalase raviperioodi ja uuringu SINGLE 144-nädalase raviperioodi vältel ravi käigus tekkinud esmast resistentsust integraasi või NRTI raviklasside suhtes. Võrdlusrühmades puudus ravi käigus tekkinud resistentsus ka uuringu FLAMINGO jooksul darunaviiri/r saanud patsientidel. Uuringus SPRING-2 ebaõnnestus ravi RAL-rühma neljal patsiendil oluliste NRTI mutatsioonide ja ühel patsiendil raltegraviiri resistentsuse tõttu. Uuringus SINGLE ebaõnnestus ravi EFV/TDF/FTC rühma kuuel patsiendil NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonide tõttu ja ühel patsiendil tekkis oluline NRTI mutatsioon. Uuringutes GEMINI-1 ja GEMINI-2 ei täheldatud 144 nädala jooksul resistentsuse teket integraasi või NRTI klassi suhtes dolutegraviir + 3TC rühmas ega võrdlusravi dolutegraviir + TDF/FTC rühmas.

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

infektsioon. Kõikidel patsientidel esines ravieelselt resistentsus vähemalt kahe retroviirusvastase ravimrühma suhtes ja 49%-l uuritavatest esines resistentsus vähemalt kolme retroviirusvastase ravimrühma suhtes.

Tabelis 8 on toodud uuringu SAILING 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).

Tabel 8. Uuringu SAILING 48. nädala tulemused (snapshot-algoritm, < 50 koopiat/ml)

	Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas + foonravi N = 354§	RAL 400 mg kaks korda ööpäevas + foonravi N = 361§
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	71%	64%
Kohandatud ravierinevus‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine	20%	28%
HIV-1 RNA < 50 koopiat milliliitris uuringu alguse kaasmuutujate järgi		
Ravieelne viiruse hulk (koopiat/ml)		
≤ 50 000 koopiat/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
> 50 000 koopiat/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/ mm³)		
< 50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 kuni < 200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 kuni < 350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥ 350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Foonravi järgi		
Genotüübilise tundlikkuse skoor* < 2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotüübilise tundlikkuse skoor * = 2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV kasutamine foonravis		
DRV-d ei kasutata	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV kasutamine primaarsete PI mutatsioonide korral	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV kasutamine ilma primaarsete PI mutatsioonideta	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Soo järgi		
Meessugu	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Naissugu	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rassi järgi		
Valge rass	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afroameerika päritolu/Aafrika päritolu/Muu	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vanuse järgi (aastad)		
< 50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥ 50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV alatüübi järgi		
Klaad B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Klaad C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Muu†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
CD4+ T-rakkude arvu keskmine suurenemine (rakku/mm ³)	162	153
‡ Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi.		
§ 4 uuritavat arvati välja efektiivsuse analüüsist andmete terviklikkuse puudumise tõttu ühes uuringukeskuses.		
* Genotüübilise tundlikkuse skoori (<i>Genotypic Susceptibility Score</i> , GSS) määratleti kui foonravis sisalduvate retroviirusvastaste ravimite koguarvu, mille suhtes uuritava viiruse isolaat oli ravieelselt tundlik genotüübiliste resistentsustestide alusel.		
† Muud klaadid olid: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), kõik teised <10.		

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

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

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

Mitmekeskuselises, avatud, ühe uuringurühmaga uuringus VIKING-3 (ING112574) said HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud, kellel puudus viroloogiline ravivastus ja esinesid või olid varem esinenud resistentsuse tunnused raltegraviiri ja/või elvitegraviiri suhtes, Tivicay õhukese polümeerikattega tablettide 50 mg suurust annust kaks korda ööpäevas koos äsja kasutatud ebaefektiivse foonraviga 7 päeva vältel, kuid koos optimeeritud foonraviga alates 8. päevast. Uuringusse kaasati 183 patsienti, 133-l esines sõelumisel resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes ja 50-l olid resistentsuse tunnused esinenud varem (ei esinenud sõelumisel). Raltegraviir/elvitegraviir kuulus äsja kasutatud ebaefektiivse raviskeemi hulka 98 patsiendil 183-st (ülejäänutel varem kasutatud ebaefektiivsete raviskeemide hulka). Raveelselt oli patsientide vanuse mediaan 48 aastat, 23% olid naised, 29% mitte valge rassi esindajad ja 20%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon. Raveelne CD4+ rakkude arvu mediaan oli 140 rakku/mm³, eelneva retroviirusvastase ravi kestuse mediaan oli 14 aastat ning 56%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Uuritavatel esines raveelselt resistentsus mitme retroviirusvastase ravimrühma suhtes: 79%-l oli ≥ 2 NRTI, 75%-l ≥ 1 NNRTI ja 71%-l ≥ 2 PI põhilist mutatsiooni; 62%-l oli mitte-R5 viirus.

HIV RNA keskmine muutus raveelsest 8. päeval (esmane tulemusnäitaja) oli $-1,4 \log_{10}$ koopiat/ml (95% CI $-1,3...-1,5 \log_{10}$, p < 0,001). Ravivastus oli seotud raveelsete INI mutatsioonidega, nagu on näidatud tabelis 9.

Tabel 9. Viroloogiline ravivastus (8. päev) pärast 7-päevast funktsionaalset monoteraapiat patsientidel, kellel oli RAL/EVG osa äsja kasutatud ebaefektiivsest raviskeemist, VIKING 3

Raveelsed näitajad	Dolutegraviir 50 mg kaks korda ööpäevas N = 88		
	n	Keskmine (SD) plasma HIV-1 RNA log ₁₀ k/ml	Mediaan
Tuletatud IN mutatsiooni grupp raveelselt, kes sai RAL/EVG ravi			
Muu primaarne mutatsioon kui Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundaarne mutatsioon ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥ 2 sekundaarne mutatsioon ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

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

Raveelselt primaarsete mutatsioonideta patsientidel (N = 60) (st RAL/EVG ei kuulunud äsja kasutatud ebaefektiivse ravi hulka) oli 8. päeval viiruse hulk vähenenud 1,63 log₁₀ võrra.

Pärast funktsionaalse monoteraapia faasi oli uuritavatel võimalus uuesti optimeerida foonravi. Üldine ravivastuse osakaal 24 ravinädala jooksul oli 69% (126/183), mis üldiselt püsis 48 nädalat 116/183 patsiendil

(63%) koos HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (ITT-E, algoritm Snapshot). Kui kõrvale jäeti patsiendid, kes ravi katkestasid efektiivsusega mitteseotud põhjustel, ja need, kes kaldusid uuringuprotokollist oluliselt kõrvale (dolutegraviiri ebaõige annustamine, keelatud ravimite samaaegne kasutamine), täpsemalt „virooloogilise ravivastuse (VO) populatsioon“, olid vastavate ravivastuste määrad 75% (24. nädalal 120/161) ja 69% (48. nädalal 111/160).

Ravivastuse määr oli väiksem Q148-mutatsiooni ravigeelse olemasolu korral ja eriti ≥ 2 sekundaarse mutatsiooni esinemisel, vt tabel 10. Üldine tundlikkuse skoor optimeeritud foonravi suhtes ei olnud seotud 24. nädala ega 48. nädala ravivastusega.

Tabel 10. Ravivastus ravigeelse resistentsuse järgi VIKING-3 VO populatsioonis (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, snapshot-algoritm)

	Nädal 24 (N = 161)				Nädal 48 (N = 160)	
Tuletatud IN mutatsiooni grupp	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Kokku	Kokku
Puudub primaarne IN mutatsioon ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Muu primaarne mutatsioon kui Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundaarne mutatsioon ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 sekundaarset mutatsiooni ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Ainult INI resistentsuse varasemad või fenotüübilised andmed.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: kombineeritud genotüübiline ja fenotüübiline resistentsus (<i>Monogram Biosciences Net Assessment</i>)						

Uuringu VIKING-3 CD4+ T-rakkude arvu muutuse mediaanväärtus algväärtusega võrreldes oli täheldatud andmete põhjal 24. nädalal 61 rakku/mm³ ja 48. nädalal 110 rakku/mm³.

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus VIKING-4 (ING116529) randomiseeriti 30 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanut, kellel esines skriiningul primaarne genotüübiline resistentsus integraasi inhibiitorite suhtes, saama kas dolutegraviiri 50 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas või platseebot koos äsja kasutatud ebaefektiivse raviskeemiga 7 päeva jooksul, millele järgnes avatud uuringufaas, kus kõik uuritavad said dolutegraviiri. Ravigeelselt oli patsientide vanuse mediaan 49 aastat, 20% olid naised, 58% mitte valge rassi esindajad ning 23%-l esines B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon. Ravigeelse CD4+ rakkude arvu mediaanväärtus oli 160 rakku/mm³, eelneva retroviirusvastase ravi kestuse mediaan oli 13 aastat ja 63%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon. Uuritavatel esines ravigeelselt resistentsus mitme retroviirusvastase ravimrühma suhtes: 80%-l oli ≥ 2 NRTI, 73%-l ≥ 1 NNRTI ja 67%-l ≥ 2 PI põhilist mutatsiooni; 83%-l oli mitte-R5 viirus. Kuueteistkümmel uuritaval 30-st (53%) esines ravigeelselt Q148 mutatsiooniga viirus. Esmane tulemusnäitaja 8. päeval näitas, et dolutegraviiri 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid kaks korda ööpäevas on paremad platseebost; plasma HIV-1 RNA ravigeelsega võrreldud muutuse kohandatud keskmine ravierinevus oli $-1,2 \log_{10}$ koopiat/ml (95% CI $-1,5 \dots -0,8 \log_{10}$ koopiat/ml, $p < 0,001$). 8. päeva ravivastused selles platseebokontrolliga uuringus olid täielikult kooskõlas uuringus VIKING-3 (mis ei olnud platseebokontrolliga uuring) täheldatuga, kaasa arvatud ravigeelsete INI resistentsuse kategooriate järgi. 48. nädalal oli 40%-l uuritavatest (12/30) HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml (ITT-E, snapshot-algoritm).

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

Lapsed

I/II faasi 48-nädalases mitmekeskeselises avatud uuringus (P1093/ING112578) hinnati dolutegraviiri pärast üks kord ööpäevas annustamist farmakokineetilisi näitajaid, ohutust, taluvust ja efektiivsust ravimi kasutamisel osana kombinatsioonravist HIV-1 infektsiooniga, varem ravitud, integraasi inhibiitorit mittesaanud lastel ja noorukitel (vanus ≥ 4 nädalat kuni < 18 aastat).

Efektiivsuse tulemustesse (tabel 11) on kaasatud uuritavad, kes said soovitatava annuse üks kord ööpäevas kas õhukese polümeerikattega tablette või disperseeruvaid tablette.

Tabel 11. Viirusvastane ja immunoloogiline aktiivsus lastel 24. kuni 48. nädalal

	24. nädal N = 75		48. nädal N = 66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Uuritavate osakaal, kellel on HIV RNA < 50 koopiat/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Uuritavate osakaal, kellel on HIV RNA < 400 koopiat/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediaan (n)	(Q1, Q3)	Mediaan (n)	(Q1, Q3)
CD4 ⁺ muutus esialgsest rakkude arvus (rakku/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
CD4 ⁺ muutus esialgsest protsentides	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3 = esimene ja kolmas kvartiil, vastavalt.

^a HIV-1 RNA analüüsi tulemused < 200 koopiat/ml LLOD-iga 200 koopiat/ml arvestati kui > 50 koopiat/ml selles analüüsis

^b Analüüsis kasutati *snapshot*-algoritmi

Viroloogilise ravivastuseta uuritavatest 5/36 tekkis integraasi inhibiitori asendus G118R. Nendest viiest uuritavast neljal esinesid täiendavad integraasi asendused positsioonides L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Neljal uuritaval viiest, kellel tekkis mutatsioon G118R, oli fenotüüpiline teave kättesaadav. Nende nelja uuritava dolutegraviiri FC (kordne muutus võrreldes metsikut tüüpi viirusega) jäi vahemikku 6 kuni 25 korda.

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

Puuduvad andmed dolutegraviiri ja lamivudiini kombineeritud raviskeemi kasutamise kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dolotegraviiri farmakokineetika on sarnane tervetel ja HIV-infektsiooniga isikutel. Dolotegraviiri farmakokineetika varieeruvus on väike kuni mõõdukas. I faasi uuringutes osalenud tervetel isikutel jäi AUC ja C_{max} uuritavate vaheline CVb% vahemikku ~20...40% ning C_t vahemikku 30...65% kõikide uuringute lõikes. Dolotegraviiri farmakokineetika uuritavate vaheline varieeruvus oli suurem HIV-infektsiooniga uuritavatel kui tervetel isikutel. Uuritavatel esinev individuaalne varieeruvus (CVw%) on väiksem kui uuritavate vaheline varieeruvus.

Disperseeruvatel tablettidel ja õhukese polümeerikattega tablettidel ei ole sarnane biosaadavus. Disperseeruvate tablettide suhteline biosaadavus on ligikaudu 1,6 korda suurem võrreldes õhukese polümeerikattega tablettidega. Seega on 30 mg dolutegraviiri annus, mis on manustatud kuue 5 mg disperseeruva tabletina, sarnase eksositsiooniga kui 50 mg dolutegraviiri annus, mis on manustatud õhukese polümeerikattega tabletina/tablettidena. Samamoodi on 25 mg dolutegraviiri annuse, mis on manustatud viie

5 mg disperseeruva tabletina, ekspositsioon võrreldav 40 mg dolutegraviiri annusega, mis on manustatud nelja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletina.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub dolutegraviir kiiresti, mediaanne T_{max} on 1...3 tundi pärast tableti või disperseeruva tableti annuse manustamist.

Toit suurendas dolutegraviiri imendumise ulatust ja aeglustas imendumise kiirust. Dolutegraviiri biosaadavus sõltub toidu koostisest: väikese, keskmise ja suure rasvasisaldusega eine toimel suurenes õhukese polümeerikattega tableti puhul dolutegraviiri $AUC_{(0-\infty)}$ vastavalt 33%, 41% ja 66% ning C_{max} 46%, 52% ja 67%, T_{max} pikenes 3, 4 ja 5 tunnini tühja kõhuga manustamisel täheldatud 2 tunniga võrreldes. Kirjeldatud tõusud võivad olla kliiniliselt olulised teatud integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse korral. Seetõttu on soovitatav patsientidel, kelle HIV on resistentne integraasi inhibiitorite suhtes, võtta ravimit koos toiduga (vt lõik 4.2). Disperseeruva tableti kohta ametlike toidu mõju uuringuid ei ole teostatud, kuid tuginedes saadaolevatele andmetele ei eeldata suuremat toidu mõju disperseeruvale tabletile võrreldes õhukese polümeerikattega tabletiga.

Dolutegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

Jaotumine

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

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

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

Biotransformatsioon

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

Ravimite koostoimed

In vitro puudus dolutegraviiril otsene või ilmnes nõrk ($IC_{50} > 50 \mu M$) tsütokroom P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ensüüme, uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT)1A1 või UGT2B7 või transportereid Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 või MRP4 inhibeeriv toime. *In vitro* ei indutseerinud dolutegraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Nende andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet põhiliste ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (vt lõik 4.5).

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

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Randomiseeritud erinevate annuste uuringus (ING111521) avaldus dolutegraviiri monoterapiat saanud HIV-1 infektsiooniga isikutel kiire ja annusest sõltuv viirusvastane toime HIV-1 RNA keskmise langusega $2,5 \log_{10}$ 11. päeval 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide annuse kasutamisel. Viirusvastane toime püsis 3...4 päeva pärast viimase annuse manustamist 50 mg õhukese polümeerikattega tableti rühmas.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine, mis kasutab kliinilistes uuringutes integraasi inhibiitorite suhtes resistentsetelt patsientidelt saadud andmeid, näitab, et annuse suurendamisel 50 mg-lt õhukese polümeerikattega tabletilt kaks korda ööpäevas 100 mg õhukese polümeerikattega tabletini kaks korda ööpäevas võib suureneda dolutegraviiri efektiivsus integraasi inhibiitorite suhtes resistentsetel patsientidel, kellel on kaugelearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused piiratud. Prognositi ravile reageerinute (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) osakaalu suurenemist 24. nädalal ligikaudu 4...18% uuritavate seas, kellel on Q148 + \geq 2 sekundaarset mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Kuigi neid simuleeritud tulemusi ei ole kinnitatud kliinilistes uuringutes, võib selle suure annuse kasutamist kaaluda Q148 + \geq 2 sekundaarse mutatsiooni G140A/C/S, E138A/K/T, L74I esinemise korral patsientidel, kellel on kaugelearenenud multiresistentsuse tõttu ravivõimalused üldiselt piiratud. Puuduvad kliinilised andmed kaks korda ööpäevas manustatava 100 mg õhukese polümeerikattega tableti annuse ohutuse või efektiivsuse kohta. Atasanaviiriga koosmanustamisel suureneb oluliselt dolutegraviiri ekspositsioon ja seda ei tohi kasutada kombinatsioonis suure annusega, kuna sellest tuleneva dolutegraviiri ekspositsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Dolutegraviiri farmakokineetikat hinnati manustatuna üks kord ööpäevas dispergeeruvate ja õhukese polümeerikattega tablettidena HIV-1 infektsiooniga imikutel, lastel ja noorukitel vanuses \geq 4 nädalat kuni < 18 aastat kahes käimasolevas uuringus (P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296). Üks kord ööpäevas kehakaalu põhjal annustamise juures tasakaaluseisundi simuleeritud plasmaekspositsioon on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12. Simuleeritud dolutegraviiri farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte üks kord ööpäevas kehakaalul põhineva annustamise juures HIV-1 infektsiooniga lastel

Kehakaalu vahemik (kg)	Dolutegraviiri annustamise vorm ^a	Annus üks kord ööpäevas (mg)	FK näitaja Geomeetriline keskmine (90% CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 kuni < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 kuni < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 kuni < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 kuni < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 kuni < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 kuni < 25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 kuni < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 kuni < 35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Sihimärk: geomeetriline keskmine				46 (37...134)	995 (697...2260)
DT = dispergeeritav tablett FCT = õhukese polümeerikattega tablett a. Dolutegraviiri biosaadavus DT kujul on ~1,6-kodne dolutegraviiri biosaadavus FCT kujul. b. < 6 kuu vanune c. ≥ 6 kuu vanune					

Alternatiivse kaks korda ööpäevas kehakaalu põhjal annustamise juures tasakaaluseisundi simuleeritud plasmaekspositsioon on kokku võetud tabelis 13. Erinevalt üks kord ööpäevas annustamisest ei ole kaks korda ööpäevas annustamise simuleeritud andmeid kliiniliste uuringutega kinnitatud.

Tabel 13. Simuleeritud dolutegraviiri farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte alternatiivse kaks korda ööpäevas kehakaalul põhineva annustamise juures HIV-1 infektsiooniga lastel

Kehakaalu vahemik (kg)	Dolutegraviiri annustamise vorm ^a	Annus kaks korda ööpäevas (mg)	FK näitaja Geomeetriline keskmine (90% CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 kuni < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 kuni < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 kuni < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 kuni < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 kuni < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 kuni < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 kuni < 35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥ 35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT = dispergeeritav tablett
FCT = õhukese polümeerikattega tablett
a. Dolutegraviiri biosaadavus DT kujul on ~1,6-kodne dolutegraviiri biosaadavus FCT kujul.
b. < 6 kuu vanune
c. ≥ 6 kuu vanune

Eakad

Dolutedraviiri populatsiooni farmakokineetiline analüüs HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel saadud andmetega näitas, et vanusel puudus kliiniliselt oluline toime dolutedraviiri ekspositsioonile.

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

Neerukahjustus

Muutumatul kujul toimeaine renaalne kliirens on dolutedraviiri vähetähtis eliminatsioonitee. Ühekordse 50 mg dolutedraviiri õhukese polümeerikattega tablettide farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega patsientide (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja sobivate tervete kontrollisikute osalusel. Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes dolutedraviiri ekspositsioon ligikaudu 40%. Languse mehhanism on teadmata. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole Tivicay kasutamist uuritud.

Maksakahjustus

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

Ravimeid metaboliseerivate ensüümide polümorfism

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

Sugu

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

Rass

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

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes läbis dolutedraviir platsentat.

Dolutedraviiri suukaudne manustamine tiinetele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg ööpäevas 6. kuni 17. gestatsioonipäevani ei olnud toksiline emasloomale ega põhjustanud arengutoksilisust või teratogeensust (27-kordne inimesel 50 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel). Rottidega läbi viidud pre-/postnataalse arengu uuringus täheldati arenevate järglaste kehakaalu vähenemist laktatsiooni ajal emasloomale toksilise annuse manustamisel (ligikaudu 27 korda suurem maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel inimesel saavutatavast ekspositsioonist).

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

Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel viis dolutedraviiri manustamine kahe võõrutamiseelse surmani 75 mg/kg ööpäevas manustamisel. Võõrutamiseelse raviperioodi jooksul vähenes selles rühmas keskmine kaaluibe, mis jäi emastel loomadepüsima kogu uuringu vältel võõrutamisjärgsel perioodil. Selle annuse kasutamisel oli dolutedraviiri süsteemne ekspositsioon (AUC põhjal) ligikaudu 17...20 korda suurem kui lastel soovitatava annuse manustamise järgselt. Noorloomadel ei tuvastatud uusi sihtorganeid võrreldes täiskasvanud loomadega. Täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldava annuse (NOAEL) 2 mg/kg ööpäevas juures olid noorloomade AUC väärtused 13. sünnijärgsel päeval ~3 kuni 6 korda suuremad võrreldes lastega, kes kaalusid 3 kuni < 10 kg (vanuses 4 nädalat > 6 kuud).

Dolutedraviiri suurte annuste pikaajalise igapäevase kasutamise toimet on hinnatud suukaudsete annuste korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (kuni 26 nädalat) ja ahvidel (kuni 38 nädalat). Dolutedraviiri esmane toime oli seedetrakti talumatus või ärritus rottidel ja ahvidel annuste juures, mille puhul saavutatakse süsteemne ekspositsioon, mis on vastavalt ligikaudu 21 ja 0,82 kordne kaks korda ööpäevas manustamisel inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel. Kuna seedetrakti talumatus arvatakse olevat tingitud toimeaine paiksest toimest, on sobiv selle toksilise toime ohutuspiire määrata mg/kg või mg/m² baasil. Seedetrakti talumatus tekkis ahvidel inimese mg/kg baasil ekvivalentsest annusest (50 kg kaaluv inimene, kes manustab kaks korda päevas) 15 korda suuremate ja inimese mg/m² baasil ekvivalentsest annusest 5 korda suuremate annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat
Kolloidne ränidioksiid ja mikrokristalliline tselluloos Kros-povidoon
Naatriumstearüülfumaraat
Kaltsiumsulfaatdihüdraat
Sukraloos
Maasikakreemi lõhna- ja maitseaine

Tableti kate

Titaandioksiid (E171)
Hüpromelloos
Makrogool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.6 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE (suure tihedusega polüetüleenist) pudelid, mis on suletud lastekindla polüpropüleenist keeratava korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutusega suletud polüetüleenkattega. Pudelis on 60 disperseeruvat tabletti ja kuivatusaine pakike.

Pakendiga on kaasas annustamistops ja suusüstal, mõlemad on polüpropüleenist ning mõõtemärgitusega. Süstla kolb on tehtud HDPE-st.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tabletti disperseerimiseks on põhjalik kasutusjuhend pakendi infolehes (vt sammsammulist kasutusjuhendit). Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. jaanuar 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid:

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

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola.

5 mg dispergeeruvad tabletid:

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tivicay 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 10 mg tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tivicay 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 25 mg tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tivicay 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 50 mg tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 5 mg disperseeruvad tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivicay 5 mg disperseeruvad tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks disperseeruv tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 5 mg dolutegraviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 disperseeruvat tabletti

See pakend sisaldab annustamistopsi ja suusüstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

tivicay 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 5 mg disperseeruvad tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivicay 5 mg disperseeruvad tabletid
dolutegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks disperseeruv tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 5 mg dolutegraviirile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 disperseeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/892/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

Enne ravimi kasutamist (või manustamist teie lapsele, kui tema on patsient) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Tivicay ja milleks seda kasutatakse

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

Tivicay'd kasutatakse **HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) nakkuse** raviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 6-aastastel või vanematel lastel, kes kaaluvad vähemalt 14 kg.

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Tivicay võtmist

Tivicay'd ei tohi võtta:

- kui olete (või teie laps on, kui ta on patsient) dolutegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
 - kui te võtate (või teie laps võtab) ühte teist ravimit, mida nimetatakse fampridiiniks (tuntud ka kui dalfampridiin; hulgiscleroosi ravim).
- Kui arvate, et midagi ülaltoodust kehtib teie (või teie lapse) kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

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

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

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Tivicay võtmise ajal (või teie lapsele manustamise ajal, kui ta on patsient) tähelepanu pöörata.

→ **Lugege teavet käesoleva infolehe lõigus 4.**

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 6-aastastele lastele, alla 14 kg kehakaaluga lastele või lastele, kelle HIV-nakkus on resistentne teiste Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes. Tivicay õhukese polümeerikattega tablettide kasutamist alla 6-aastastel või alla 15 kg kaaluvatel lastel ei ole veel uuritud.

Lapsed peavad **käima plaanilistel arsti vastuvõttudel** (*lisainfo saamiseks vt „Kasutamine lastel ja noorukitel“ lõigus 3*)

Muud ravimid ja Tivicay

Teatage oma arstile, kui te kasutate (või teie laps kasutab), olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Tivicay'd koos järgmise ravimiga:

- fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin), mida kasutatakse **hulgiskleroosi** raviks.

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

Teavitage oma arsti sellest, kui võtate (või teie laps võtab) mõnda ravimit *järgmisest loetelust*:

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

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

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

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

Kui Tivicay'd võetakse rasestumise ajal või esimese kuue rasedusnädala jooksul, võib suurened risk teatud tüüpi vääraarengu, mida nimetatakse neuraalorü defektiks, näiteks *spina bifida* (lülisambalõhestus) tekkeks.

Kui te võite jääda rasedaks Tivicay-ravi ajal:

→ **Rääkige oma arstiga** ja arutage, kas peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks kondoomi või antibeebipille.

Kui te jääte rasedaks või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst vaatab üle teie ravi. Ärge lõpetage Tivicay kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib olla kahjulik teile ja teie veel sündimata lapsele.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Tivicay's sisalduvad koostisosad võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tivicay võib põhjustada pearinglust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

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

Tivicay sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tivicay'd võtta

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

- Tavaline annus on 50 mg **üks kord ööpäevas**.
- Kui te kasutate teatud **teisi ravimeid**, on annus 50 mg **kaks korda ööpäevas**.
- **HIV raviks, mis on resistentne** Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes, on tavaline annus 50 mg **kaks korda ööpäevas**.

Arst otsustab, milline Tivicay annus on teile õige.

Neelake tablett(tabletid) koos vedelikuga.

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

Tivicay on saadaval ka dispergeeruvate tablettidena. Õhukese polümeerikattega tabletid ja dispergeeruvad tabletid ei ole samaväärsed, seetõttu **ei tohi** ühelt tabletivormilt teisele üle minna ilma arstiga konsulteerimata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

- Tivicay **annus lastele** tuleb kohandada vastavalt vanusele või kehakaalule.
→ Seetõttu on oluline, et lapsed **käiksid plaanilistel arsti vastuvõttudel**.
- Lapsed ja noorukid kehakaaluga vähemalt 20 kg võivad võtta täiskasvanu annuse, milleks on 50 mg üks kord ööpäevas või 25 mg kaks korda ööpäevas. Sinu arst otsustab, kuidas Tivicay'd võtta.
- 6...12-aastastele lastele määrab Tivicay õige annuse arst sõltuvalt lapse kehakaalust.
- Lämbumisrisiki vähendamiseks **ei tohi lapsed neelata korraga rohkem kui ühe tableti**.
- Tivicay'd ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, kelle **HIV-nakkus on resistentne** teiste Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes.

Antatsiidid

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

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

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

Kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid või multivitamiinid

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

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

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

Kui te võtate Tivicay'd rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate (või teie laps võtab) liiga palju Tivicay tablette, võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile Tivicay pakendit.

Kui te unustate Tivicay'd võtta

Kui teil (või teie lapsel) jääb annuse võtmata, siis võtke see niipea kui meelde tuleb. Ent kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 4 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.

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

Ärge lõpetage Tivicay võtmist ilma arstiga nõu pidamata

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Allergilised reaktsioonid

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

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

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest:

- peavalu
- kõhulahtisus
- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest:

- lööve
- sügelus

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

Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime

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

- maksapõletik (*hepatiit*)
- paanikahoog
- enesetapukatse*
- enesetapumõtted*
- liigesvalu
- lihasvalu

* eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme.

Harva esinevad kõrvaltoimed

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

- maksapuudulikkus (nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus või ebatavaliselt tume uriin)
- bilirubiini (maksafunktsiooni biomarker) tõus veres,
- enesetapp (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme).

→ **Teatage kohe oma arstile**, kui teil esineb ükskõik milliseid vaimse tervise probleeme (lugege ka teiste vaimse tervise probleemide kohta eestpoolt).

Infektsiooni- ja põletikunähud

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

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

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

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

Kui teil (või teie lapsel) tekivad infektsiooni või põletiku sümptomid või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomist:

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

Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

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

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

Osteonekroosi sümptomid on:

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

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Kehakaalu, vere lipiidide- ja glükoosisisalduse muutused

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tivicay'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Tivicay 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Tivicay 25 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tivicay sisaldab

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

Kuidas Tivicay välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Hispaania
või
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola.

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tivicay 5 mg dispergeeruvad tabletid dolutegraviir

Enne ravimi kasutamist (või manustamist teie lapsele, kui tema on patsient) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

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

Infolehe sisukord

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

Sammsammuline kasutusjuhend on samuti kaasas

1. Mis ravim on Tivicay ja milleks seda kasutatakse

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

Tivicay'd kasutatakse **HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) nakkuse** raviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 4-nädalastel või vanematel lastel, kes kaaluvad vähemalt 3 kg.

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Tivicay võtmist

Tivicay'd ei tohi võtta:

- kui olete (või teie laps on, kui ta on patsient) dolutegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
 - kui te võtate (või teie laps võtab) ühte teist ravimit, mida nimetatakse fampridiiniks (tuntud ka kui dalfampridiin; hulgiskleroosi ravim).
- Kui arvate, et midagi ülaltoodust kehtib teie (või teie lapse) kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

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

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

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Tivicay võtmise ajal (või teie lapsele manustamise ajal, kui ta on patsient) tähelepanu pöörata.

→ **Lugege teavet käesoleva infolehe lõigus 4.**

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 4-nädalastele lastele kehakaaluga alla 3 kg või lastele, kelle HIV-nakkus on resistentne teiste Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes. Tivicay dispergeeruvate tablettide kasutamist alla 4-nädalastel või kehakaaluga alla 3 kg lastel ei ole veel uuritud.

Lapsed peavad **käima plaanilistel arsti vastuvõttudel** (*lisainfo saamiseks vt „Kasutamine lastel ja noorukitel“ lõigus 3*)

Muud ravimid ja Tivicay

Teatage oma arstile, kui te kasutate (või teie laps kasutab), olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Tivicay'd koos järgmise ravimiga:

- fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin), mida kasutatakse **hulgiskleroosi** raviks.

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

Teavitage oma arsti sellest, kui võtate (või teie laps võtab) mõnda ravimit *järgmisest loetelust*:

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

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

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

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

Kui Tivicay'd võetakse rasestumise ajal või esimese kuue rasedusnädala jooksul, võib suureneeda risk teatud tüüpi väärarengu, mida nimetatakse neuraalorüü defektiks, näiteks *spina bifida* (lülisambalõhestus) tekkeks.

Kui te võite jääda rasedaks Tivicay ravi ajal:

→ **Rääkige oma arstiga** ja arutage, kas peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks kondoomi või antibeebipille.

Kui te jääte rasedaks või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst vaatab üle teie ravi. Ärge lõpetage Tivicay kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib olla kahjulik teile ja teie veel sündimata lapsele.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Tivicay's sisalduvad koostisosad võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga..

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tivicay võib põhjustada peeringlust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

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

Tivicay sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tivicay'd võtta

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

Täiskasvanud

- Tavaline täiskasvanu annus on 30 mg (kuus 5 mg dispergeeruvat tabletti) **üks kord ööpäevas**.
- Kui te kasutate teatud **teisi ravimeid**, on annus 30 mg (kuus 5 mg dispergeeruvat tabletti) **kaks korda ööpäevas**.
- **HIV raviks, mis on resistentne** Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes, on tavaline annus 30 mg (kuus 5 mg dispergeeruvat tabletti) **kaks korda ööpäevas**.

Arst otsustab, milline Tivicay annus on teile õige.

Kasutamine lastel ja noorukitel

- Tivicay **annus lastele** tuleb kohandada vastavalt vanusele või kehakaalule.
→ Seetõttu on oluline, et lapsed **käiksid plaanilistel arsti vastuvõttudel**.
- Lapsed ja noorukid kehakaaluga vähemalt 20 kg võivad võtta täiskasvanu annuse, milleks on 30 mg üks kord ööpäevas või 15 mg kaks korda ööpäevas. Sinu arst otsustab, kuidas Tivicay'd võtta.
- Vähemalt 4-nädalastele lastele kehakaaluga 3..20 kg määrab Tivicay õige annuse arst sõltuvalt lapse kehakaalust ja vanusest.
- Lämpumisrisi vähendamiseks tablettide neelamisel veega **ei tohi lapsed neelata korraga rohkem kui ühe tableti**.
- Tivicay'd ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, kelle **HIV-nakkus on resistentne** teiste Tivicay'ga sarnaste ravimite suhtes.

Kuidas võtta dispergeeruvaid tablette

- Dispergeeruvad tabletid võib lahustada joogivees või neelata tervelt koos joogiveega. Lahustamisel on olemas vee kogus määratud tablettide arvust. Tablett/tabletid tuleb enne neelamist täielikult lahustada.

Tablettide lahustamise juhendit pakendis kaasasolevate annustamistopsi ja suusüstlaga vt **eraldi kasutusjuhistest**.

- **Ärge** närige, lõigake ega purustage tablette.
- Tivicay'd võib võtta **koos toiduga või ilma**. Kui Tivicay'd võetakse kaks korda ööpäevas, võib arst soovitada, et võtaksite ravimit koos toiduga.

Tivicay on saadaval ka **õhukese polümeerikattega tablettidena**. Õhukese polümeerikattega tabletid ja dispergeeruvad tabletid ei ole ühesugused, seetõttu **ei tohi** ühelt tabletivormilt teisele ümber lülituda ilma arstiga konsulteerimata.

Antatsiidid

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

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

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

Kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid või multivitamiinid

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

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

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

Kui te võtate Tivicay'd rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate (või teie laps võtab) liiga palju Tivicay tablette, **võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga**. Võimalusel näidake neile Tivicay pakendit.

Kui te unustate Tivicay'd võtta

Kui teil (või teie lapsel) jääb annus võtmata, siis võtke see niipea kui meelde tuleb. Ent kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 4 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.

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

Ärge lõpetage Tivicay võtmist ilma arstiga nõu pidamata

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Allergilised reaktsioonid

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

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

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

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

- peavalu,
- kõhulahtisus,
- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

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

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

Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime

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

- maksapõletik (*hepatiit*)
- enesetapukatse*
- enesetapumõtted*
- paanikahoog
- liigesvalu
- lihasvalu

* eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme.

Harva esinevad kõrvaltoimed

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

- maksapuudulikkus (nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus või ebatavaliselt tume uriin)
- bilirubiini (maksafunktsiooni biomarker) tõus veres,
- enesetapp (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme).

→ **Teatage kohe oma arstile**, kui teil esineb ükskõik milliseid vaimse tervise probleeme (lugege ka teiste vaimse tervise probleemide kohta eestpoolt).

Infektsiooni- ja põletikunähud

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

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

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

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

Kui teil (või teie lapsel) tekivad infektsiooni või põletiku sümptomid või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

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

Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

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

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

Osteonekroosi sümptomid on:

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

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Kehakaalu, vere lipiidide- ja glükoosisisalduse muutused

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Tivicay'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tivicay sisaldab

- Toimeaine on dolutegraviir. Üks tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 5 mg dolutegraviirile.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos, povidoon, naatriumtärklisglükolaat, kolloidne ränidioksiid ja mikrokristalliline tselluloos, kros-povidoon,

naatriumstearüülfumaraat, kaltsiumsulfaatdihüdraat, sukraloos, maasikakreemi lõhna- ja maitseaine, titaandioksiid (E171), hüpromelloos ja makrogool.

Kuidas Tivicay välja näeb ja pakendi sisu

Tivicay 5 mg dispergeeruvad tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV H7S“ ja teisel „5“. Pudel sisaldab niiskuse sidumiseks kuivatusaine pakikest. Pärast pudeli avamist jätke see pudelisse, ärge eemaldage seda.

Dispergeeruvad tabletid on pudelites, mis sisaldavad 60 tabletti.

Annustamistops ja suusüstal on pakendiga kaasas.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

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

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Sammsammuline kasutusjuhend

Enne ravimi annustamist lugege seda kasutusjuhendit.

Imikule või lapsele, kes ei suuda tablette neelata, annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks kasutage puhast joogivett ja järgige toodud juhiseid.

Tähtis teave

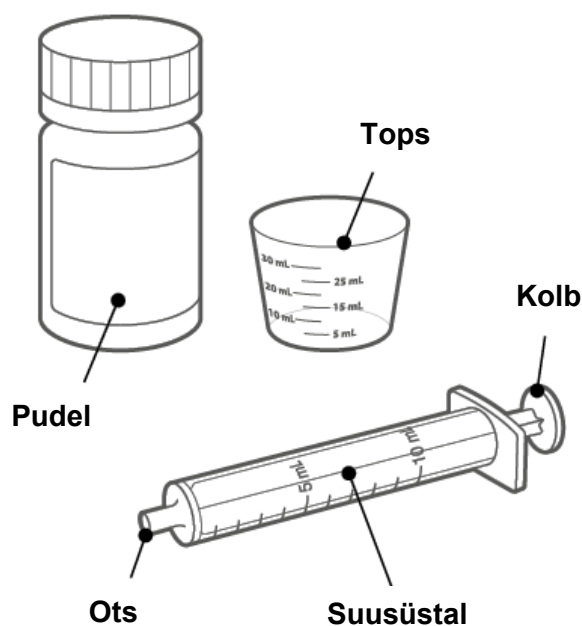
Annustage seda ravimit alati tervishoiutöötajalt saadud juhiste järgi. Rääkige oma tervishoiutöötajaga, kui teil tekib kahtlusi.

Ärge näridge, lõigake ega purustage tablette.

Kui te unustate annust manustada, siis andke tablett niipea, kui see meenub. Ent kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 4 tundi, siis jätke unustatud annus vahele ja andke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem. Ärge andke kahekordset annust ühel manustamiskorral ega suuremat annust, kui teie tervishoiutöötaja on teile määranud.

Kui manustate liiga palju ravimit, siis pöörduge viivitamata erakorralise meditsiini osakonda.

Kui teie laps suudab ja eelistab tablette neelata, siis võite järgmised sammud vahele jätta.



Teie pakend sisaldab järgmisi esemeid.:

- Pudel 60 tabletiga.
- Annustamiskomplekt
 - **Tops:** kasutage seda oma **lapsele** annuse ettevalmistamisel ja manustamisel.
 - **Suusüstal:** kasutage seda ravimit **imikutele** manustamisel.

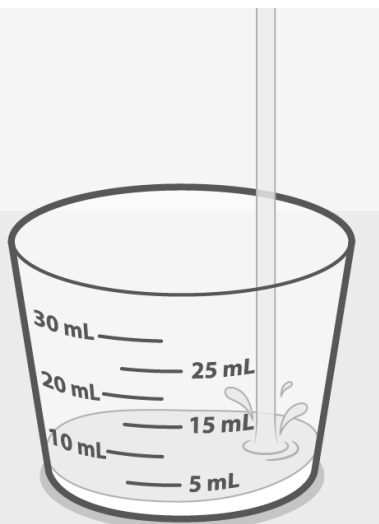
Vajate lisaks:

- Puhast joogivett.

Ettevalmistamine

1. Valage vesi

Vee mahu juhend						
Tablettide arv	1	2	3	4	5	6
Vee maht	5 ml		10 ml			

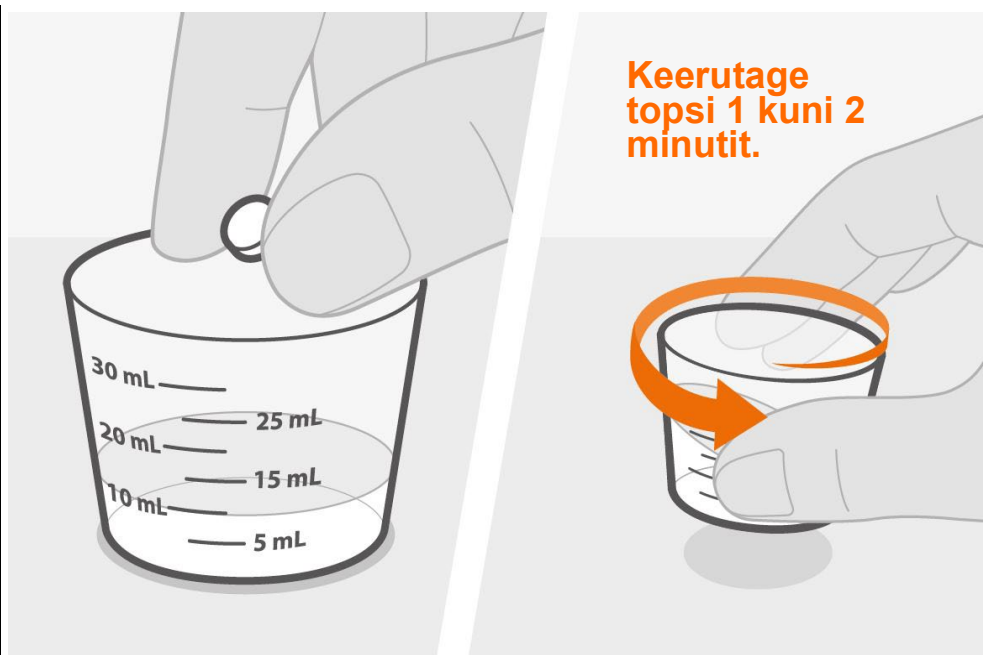


- Valage puhas joogivesi topsi.
Ülaloodud vee mahu juhend näitab määratud annusega vajaminevat vee kogust.

Kasutage ainult joogivett.

Ärge kasutage annuse ettevalmistamiseks muid jooke ega toitu.

2. Ravimi ettevalmistamine



- Lisage ettenähtud tablett/tabletid vette.
- Keerutage ettevaatlikult topsi 1 kuni 2 minutit tableti/tablettide lahustamiseks. Vedelik muutub hägusaks. Jälgige, et ravim ei voolaks üle ääre.
- Kontrollige, kas ravim on valmis. Kui märkate lahustamata tabletitükke, siis keerutage topsi, kuni need on lahustunud.

Kui ravimit loksud üle ääre, siis koristage jäägid.

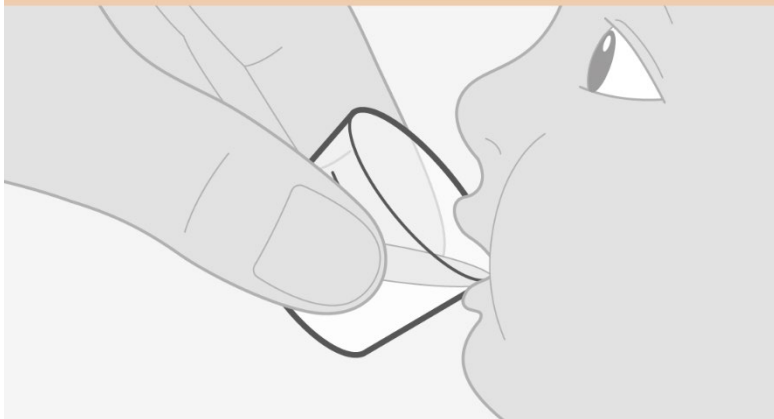
Visake ülejäänud ettevalmistatud ravimiannus ära ja valmistage uus.

Peate annuse manustama 30 minuti jooksul pärast selle ettevalmistamist. Rohkem kui 30 minuti möödumisel visake annus ära ja valmistage uus.

Ravimi manustamine

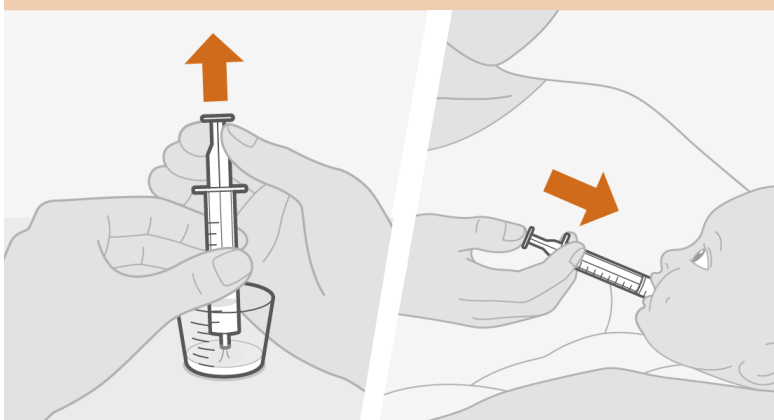
3. Manustage ravimi annus.

Lapsele ravimi manustamine



- Veenduge, et laps oleks püstises asendis. Andke kogu ettevalmistatud ravim lapsele.
- Lisage topsi täiendavalt 5 ml joogivett, keerutage topsi ja andke see kõik lapsele.
- Kui märkate järelejäänud ravimit, siis korrake veendumaks, et laps saab kogu annuse.

Imikule ravimi manustamine

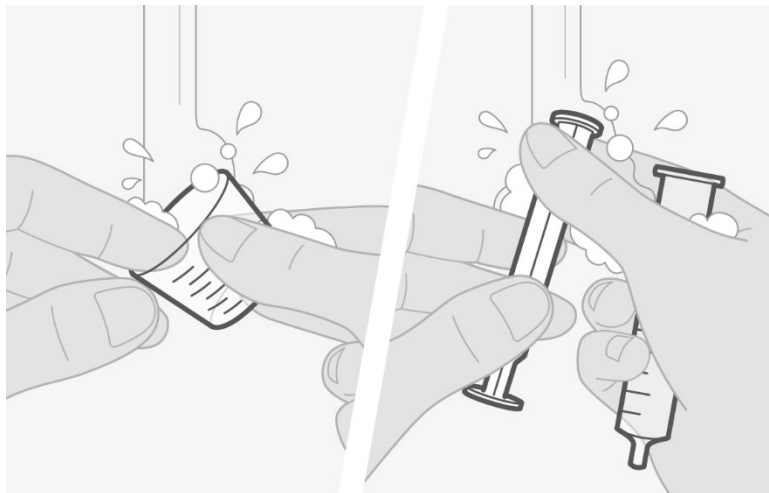


- Asetage suusüstla ots ettevalmistatud ravimisse ja tõmmake kogu ravim süstlasse, selleks tõmmake kolb üles.
- Asetage suusüstla ots vastu imiku põse siseosa. Vajutage annuse aeglaseks manustamiseks kolb õrnalt alla.
- Lisage täiendavalt topsi 5 ml joogivett ja keerutage topsi. Tõmmake järelejäänud ravim suusüstlasse ja andke see imikule.
- Kui märkate järelejäänud ravimit, siis korrake veendumaks, et imik saab kogu annuse.

Võtke aega, et võimaldada ravimi allaneelamist.

Puhastamine

4. Puhastage annustamisvahendid.



- Peske topsi veega.
- Tõmmake kolb suusüstlast välja ja peske süstla osi eraldi veega. Laske osadel enne kokkupanemist ja säilitamist täielikult kuivada.
- Enne järgmise annuse valmistamist tuleb kõik osad puhastada.

Säilitamise teave

Hoidke tablette pudelis. Hoidke pudelit kindlalt suletuna.

Pudel sisaldab kuivatusainega pakikest, mis aitab hoida tablette kuivana. **Ärge** sööge kuivatusainet. **Ärge** eemaldage kuivatusainet.

Hoidke kõiki ravimeid lastele kättesaamatus kohas.

Ravimipreparaadi hävitamine

Kui kõik pudelis olnud tabletid on ära kasutatud või neid enam ei vajata, siis visake pudel, tops ja suusüstal minema. Vabanege neist kehtivate olmeprügi juhiste järgi.

Saate järgmise pakendiga uue topsi ja suusüstla.