

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivicay 10 mg filmtabletta

Tivicay 25 mg filmtabletta

Tivicay 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tivicay 10 mg filmtabletta

10 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

Tivicay 25 mg filmtabletta

25 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

Tivicay 50 mg filmtabletta

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Tivicay 10 mg filmtabletta

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 6 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „10” mélynyomású jelzéssel.

Tivicay 25 mg filmtabletta

Halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 7 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „25” mélynyomású jelzéssel.

Tivicay 50 mg filmtabletta

Sárga, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 9 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „50” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tivicay más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban humán immundeficiencia-vírus- (HIV) fertőzésben szenvedő felnőttek, serdülők és a legalább 6 éves vagy ennél idősebb, és legalább 14 kg testtömegű gyermekek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tivicay-t HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell rendelnie.

Adagolás

Felnőttek

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szembeni dokumentált vagy klinikailag gyanított rezisztencia nélküli betegek

A dolutegravir ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg per os.

A dolutegravirt ennél a betegcsoportnál bizonyos más gyógyszerekkel (pl. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir vagy rifampicin) történő együttadás esetén naponta kétszer ajánlott alkalmazni. Lásd a 4.5 pontban.

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szemben (dokumentáltan vagy klinikailag gyanítottan) rezisztens betegek

A dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 50 mg.

A Q148 + ≥ 2 G140A/C/S-, E138A/K/T- és L74I-val kapcsolatos másodlagos mutációkat is magában foglaló dokumentált rezisztencia fennállása esetén a modellvizsgálat felveti, hogy korlátozott kezelési opciókkal rendelkező (2 hatóanyagnál kevesebbel kezelhető) betegek esetén mérlegelhető emelt dózis alkalmazása a több gyógyszer-csoporttal szembeni fokozott rezisztencia miatt (lásd 5.2 pont).

Ezeknél a betegeknél a dolutegravir alkalmazására vonatkozó döntés során az integrázgátló rezisztencia jellemzőit figyelembe kell venni (lásd 5.1 pont).

12 éves és ennél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, és legalább 20 kg testtömegű serdülők

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szemben nem rezisztens betegeknek a dolutegravir ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg. Alternatív lehetőségként, ha ez valamiért előnyösebb, naponta kétszer 25 mg is szedhető (lásd 5.2 pont). Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén serdülők esetében nincs elegendő adat a dolutegravir ajánlott dózisának meghatározásához.

6 éves és ennél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb, és legalább 14 kg testtömegű gyermekek

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szemben nem rezisztens betegeknél a dolutegravir ajánlott adagja a gyermek testtömege alapján kerül megállapításra (lásd 1. táblázat és 5.2 pont).

1. táblázat A filmtabletta ajánlott adagolása gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Dózis
Legalább 14, de kevesebb mint 20	40 mg, naponta egyszer
20 vagy annál több	50 mg, naponta egyszer

Alternatív lehetőségként, ha ez valamiért előnyösebb, a dózis 2 egyenlő részre osztható, az egyik adagot reggel, a másik adagot este bevéve (lásd 2. táblázat és 5.2 pont).

2. táblázat A filmtabletta alternatív adagolása gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Dózis
Legalább 14, de kevesebb mint 20	20 mg, naponta kétszer
20 vagy annál több	25 mg, naponta kétszer

Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztenciát mutató gyermekek esetében, megfelelő mennyiségű adat hiányában a dolutegravirra vonatkozóan nem adható dózisajánlás.

Diszpergálódó tabletta

A Tivicay a 6 éves vagy ennél idősebb, és legalább 14 kg testtömegű gyermekek számára elérhető filmtabletta formájában. A Tivicay diszpergálódó tabletta formájában is elérhető, a 4 hetes korú vagy ennél idősebb, és legalább 3 kg testtömegű gyermekek számára, illetve azon betegek számára, akiknek a filmtabletta forma nem megfelelő. A betegek válhatnak a filmtabletta és a diszpergálódó tabletta alkalmazása között. Azonban a filmtabletta és a diszpergálódó tabletta biohasznosulása nem egyezik meg, ezért egy az egyben, ugyanakkora, milligrammban kifejezett adagban nem cserélhetők ki egymással (lásd 5.2 pont). Például az ajánlott felnőtt dózis filmtablettából 50 mg, ellenben a diszpergálódó tablettából 30 mg. A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta között váltó betegeknek követniük kell az adott gyógyszerformára vonatkozó dózisajánlásokat.

Kihagyott adagok

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Tivicay egy adagját, akkor be kell vennie, amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevétele nem 4 órán belül esedékes. Ha a következő adag 4 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, és egyszerűen csak folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

Idősek

A dolutegravir 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs bizonyíték arra, hogy az idős betegek más adagot igényelnének, mint a fiatalabb felnőttek (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance <30 ml/perc, dialíziskezelésben nem részesülő) betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok dialíziskezelésben részesülő betegekről, azonban farmakokinetikai különbségek ennél a betegcsoportnál nem várhatóak (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A vagy B osztály) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegekről, ezért ennél a betegcsoportnál a dolutegravir elővigyázattal alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir diszpergálódó tabletta formájában is elérhető a 4 hetes korú és ennél idősebb, és legalább 3 kg testtömegű gyermekek számára. Ugyanakkor a dolutegravir biztonságosságát és hatásosságát 4 hetesnél fiatalabb vagy 3 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztenciát mutató gyermekek és serdülők esetében, megfelelő mennyiségű adat hiányában a dolutegravirra vonatkozóan nem adható dózisajánlás. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Tivicay étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). Integrázgátló csoport elleni rezisztencia (különösen Q148 mutációval rendelkező betegek esetében) fennállása esetén a Tivicay-t étkezés közben javasolt bevenni, az expozíció növelése érdekében (lásd 5.2 pont).

A fuldoklás veszélyének csökkentése érdekében a betegek ne vegyenek be és nyeljenek le egynél több tablettát egyszerre, és ha lehet, a 14 kg-os, de kevesebb mint 20 kg-os testtömegű gyermekek esetében a diszpergálódó tabletta alkalmazása részesítendő előnyben.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerek, amelyek szubsztrátjai a szerves kation transzporter 2-nek (OCT2), beleértve többek között a fampridint (amely dalfampridin néven is ismert, lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Integrázgátló csoporttal szembeni különleges figyelmet igénylő rezisztencia

Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia fennállása esetén a dolutegravir alkalmazására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni, hogy a Q148+≥2 G140A/C/S-, E138A/K/T- és L74I-val kapcsolatos másodlagos mutációkat hordozó vírustörzsek esetén a dolutegravir hatásossága jelentősen kisebb (lásd 5.1 pont). Bizonytalan, hogy a dolutegravir mennyiben biztosít többlet-hatásosságot az ilyen típusú integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén (lásd 5.2 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A dolutegravirral kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat jelentettek bőrkiütéssel, szisztémás tünetekkel és néha szervi diszfunkcióval, beleértve a súlyos májreakciókat. A dolutegravir és egyéb gyanús gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül beleértve a súlyos bőrkiütést vagy az emelkedett májenzimszintekkel kísért bőrkiütést, lázat, általános rossz közérzetet, fáradtságot, izom- és ízületi fájdalmakat, bőrhólyagosodást, szájjüregi elváltozásokat, conjunctivitist, arcoedemát, eosinophiliát, angioedemát). A klinikai állapotot, beleértve a máj aminosztransferáz- és a bilirubin-szinteket, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, a dolutegravir vagy egyéb gyanús gyógyszerek szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes allergiás reakciókhoz vezethet.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a *Cytomegalovírus* retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Az immunrekonstitúciós szindrómával összhangban a máj biokémiai jellemzőinek fokozódását figyelték meg egyes hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a máj biokémiai jellemzőinek rendszeres ellenőrzése. A dolutegravir alapú terápia megkezdésekor hepatitis B-társfertőzésben szenvedő betegeknél különös figyelmet kell fordítani a hatásos hepatitis B-kezelés megkezdésére, illetve folytatására (a kezelési irányelvek alapján) (lásd 4.8 pont).

Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a dolutegravir vagy bármely más antiretrovirális kezelés nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövödményei. Ezért a betegeket az ilyen szövödményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvosok gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Gyógyszerkölcsonhatások

Az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén kerülni kell azokat a tényezőket, amelyek csökkentik a dolutegravir-expozíciót (lásd 4.5 pont). Ilyen tényező a dolutegravir-expozíciót csökkentő gyógyszerek együttes alkalmazása (pl. magnézium/alumínium tartalmú antacidok, vas- és kalcium-pótló készítmények, multivitaminok és indukáló hatású szerek, etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók

nélkül), tipranavir/ritonavir, rifampicin, közösleges orbáncfű és egyes antiepileptikus gyógyszerek) (lásd 4.5 pont).

Étkezés közben a Tivicay és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények egyidejűleg bevehetők. Ha azonban a beteg a Tivicay-t éhgyomorra veszi be, akkor a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőket vagy multivitaminokat 2 órával a Tivicay bevétele után vagy 6 órával az előtt javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

A dolutegravir növelte a metformin koncentrációját. A dolutegravir és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a dolutegravirral való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45-59 ml/perc kreatinin clearance [CrCl]) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin adagjának csökkentését.

Osteonecrosis

Bár az etiológiáját multifaktoriálisnak tekintik (beleértve a kortikoszteroidok használatát, a biszfoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a nagyobb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jelentettek előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél és/vagy hosszú időtartamú CART-expozíció esetén. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgási nehézséget észlelnek.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipidek és a testtömeg esetén egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Lamivudin és dolutegravir

A két gyógyszerből, a naponta egyszer adott 50 mg dolutegravirból és a naponta egyszer adott 300 mg lamivudinnal álló adagolási rendet két nagy, randomizált és vak elrendezésű klinikai vizsgálatban, a GEMINI 1-ben és a GEMINI 2-ben tanulmányozták (lásd 5.1 pont). Ez az adagolási rend csak olyan HIV-1 fertőzés kezelésére alkalmas, ahol nem áll fenn ismert vagy gyanított rezisztencia az integrázgátlók csoportjával vagy a lamivudinnal szemben.

Segédanyagok

A Tivicay kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a dolutegravir farmakokinetikájára

Az integrázgátló gyógyszer-csoporttal szembeni rezisztencia esetén kerülni kell minden olyan tényezőt, amely csökkenti a dolutegravir-expozíciót.

A dolutegravir főként az UGT1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp és BCRP szubsztrátja is; ezért azok a gyógyszerek, amelyek ezen enzimeket indukálják, csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és a dolutegravir terápiás hatását (lásd 3. táblázat). A dolutegravir és az ezeket az enzimeket gátló egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása növelheti a dolutegravir plazmakoncentrációját (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir abszorpcióját egyes savlekötő gyógyszerek csökkentik (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a dolutegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, ami a CYP3A4-aktivitás egy tesztvegyülete. Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, CYP2C9 és Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

In vitro a dolutegravir gátolja a renális szerves kation transzporter 2-t (OCT2), és a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1-et. *In vivo* a kreatinin clearance 10-14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE-1-transzportfüggő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től és/vagy a MATE-1-től (pl. fampridin [dalfampridin néven is ismert], metformin) (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir *in vitro* gátolta a vese felvevő transzportereit, a szerves anion-transzportereket (OAT1-et) és az OAT3-at. Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

Kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások az 3. táblázatban kerülnek felsorolásra.

Kölcsönhatás táblázat

A dolutegravir és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai az 3. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlansága „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”).

3. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HIV-1 antivirális gyógyszerek		
<i>Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer 50 mg. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegeknél a dolutegravir nem használható együtt etravirinnal atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir vagy lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása nélkül (lásd még alább a táblázatban).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa naponta kétszer 50 mg az efavirenzzel való együttes alkalmazás esetén. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoport elleni rezisztencia esetén olyan alternatív kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazznak efavirenzet (lásd 4.4 pont).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; hasonló expozíció-csökkenés várható az indukció következtében, mint amit az efavirenzzel figyeltek meg.)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa naponta kétszer 50 mg nevirapinnal való együttes alkalmazás esetén. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoport elleni rezisztencia esetén olyan alternatív kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazznak nevirapint (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges. Atazanavirral való kombinációban a Tivicay nem adható napi kétszer 50 mg-nál nagyobb dózisban a vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges. Atazanavirral való kombinációban a Tivicay nem adható napi kétszer 50 mg-nál nagyobb dózisban a vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa naponta kétszer 50 mg a tipranavir/ritonavir kombinációval való együttes alkalmazás esetén. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).
Fozamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia hiánya esetén nem szükséges dózismódosítás. Ha integrázgátló csoport elleni rezisztencia áll fenn, olyan kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzak fozamprenavir/ritonavir kombinációt.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb antivirális gyógyszerek		
Daklatazvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb gyógyszerek		
<i>Káliumcsatorna-blokkolók</i>		
Fampridin (dalfampridin néven is ismert)	Fampridin ↑	A dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás potenciálisan görcsrohamokat okozhat az OCT2 transzporter gátlása miatt megemelkedő fampridin plazmakoncentráció következtében, az egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A fampridin dolutegravirral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt.
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa naponta kétszer 50 mg karbamazepinnel történő együttes alkalmazás esetén. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegek esetében a karbamazepin helyett alternatív gyógyszert kell választani.
Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott dózisa felnőtteknek naponta kétszer 50 mg e metabolikus induktorok együttes alkalmazása esetén. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegek esetében lehetőség szerint olyan alternatív kombinációkat kell alkalmazni, amelyek nem tartalmazzák ezeket a metabolikus induktorokat.

Azol típusú gombaellenes gyógyszerek		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges. A többi CYP3A4-gátló adatai alapján jelentős emelkedés nem várható.
Gyógynövény-készítmények		
Közönséges orbáncfű	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnel megfigyelthez hasonló csökkenés várható.	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa naponta kétszer 50 mg a közönséges orbáncfű együttes alkalmazása esetén. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegeknél lehetőség szerint olyan alternatív kombinációkat kell alkalmazni, amelyek nem tartalmaznak orbáncfűvet.
Savlekötők és étrendkiegészítők		
Magnézium/ alumínium-tartalmú savlekötők	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A magnézium/alumínium tartalmú savlekötők a dolutegravirtól időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával előtte vagy 6 órával utána).
Kalciumpótló készítmények (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	- Étkezés közben bevehető egyidejűleg a Tivicay és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények. - Ha a Tivicay éhgyomorra kerül bevételre, az ilyen készítményeket legalább 2 órával a Tivicay bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt kell bevenni. A hivatkozott dolutegravir-expozíció csökkenéseket a dolutegravir és ezen készítmények éhgyomorra történő bevételekor figyelték meg. Teli gyomor esetén a kalcium vagy vaspótlókkal történt egyidejű bevétel esetén az expozíció változását a táplálékhatás módosította, ennek hatására az expozíció hasonló volt, mint a dolutegravir éhgyomorra történő bevételekor észlelt.
Vaspótló készítmények (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
Multivitaminok (kalciumot, vasat és magnéziumot tartalmazó készítmények) (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
Kortikoszteroidok		
Prednizon	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.

<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin	Metformin ↑ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin dózisának csökkentése a dolutegravirral történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin dózisának csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium elleni gyógyszerek</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisa naponta kétszer 50 mg a rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén, ha nem áll fenn integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norelgesztromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiás hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculus stimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása dolutegravirral való együttes alkalmazás esetén.
<i>Fájdalomcsillapítók</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Egyik hatóanyag dózisának módosítása sem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Tivicay klinikailag indokolt esetben alkalmazható terhesség alatt.

A terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt sem malformatív, sem feto/neonatalis toxicitást.

Két nagy, Botswanában (Tsepamo) és Szváziföldön végzett, terhességi kimenetekre vonatkozó surveillance vizsgálatból származó adatok (több mint 14 000 terhességi kimenetel), valamint egyéb források sem utalnak, a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatának növekedésére a dolutegravir-expozíciót követően.

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlag populációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1%).

A Tsepamo-vizsgálat adatai nem mutatnak szignifikáns különbséget a velőcsőzáródási rendellenességek prevalenciájában (0,11%) a fogantatáskor dolutegravir-kezelésben részesült (több mint 9400 expozíció), a fogantatáskor dolutegravirt nem tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesült (0,11%), és a nem HIV-fertőzött (0,07%) anyák csecsemői között.

A Szváziföldön végzett vizsgálat adatai szerint a velőcsőzáródási rendellenességek prevalenciája (0,08%) azonos volt a fogantatáskor dolutegravir-kezelésben részesült (több mint 4800 expozíció), és a nem HIV-fertőzött (0,08%) anyák csecsemői között.

Az antiretrovirális kezelés terhességi regiszter (APR) több mint 1000 olyan terhességre vonatkozó adatai, ahol az első trimeszterben dolutegravirt alkalmaztak, nem utalnak a súlyos fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára, az általános populációhoz vagy a HIV-fertőzött nőkhez képest.

Az állatokon végzett reprodukív toxikológiai vizsgálatok során nem állapítottak meg káros fejlődési eredményeket, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd 5.3 pont).

A dolutegravir embernél átjut a placentán. HIV-fertőzött terhes nőknél a dolutegravir-koncentráció medián értéke kb. 1,3-szer magasabb volt a köldökzsinórban, mint az anyai a perifériás plazmában.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre gyakorolt hatásairól.

Szoptatás

A dolutegravir kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe (az anyatejben és az anyai plazmában mért dolutegravir-koncentráció aránya (medián érték) 0,033). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásáról.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir férfiak, illetve nők termékenységre gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a dolutegravirnak nincs hatása a hímek és a nőtények termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek a dolutegravir alkalmazása során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a dolutegravir mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtt betegeknél észlelt legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, amely bőrkiütést és a májra gyakorolt súlyos hatásokat foglalt magában (lásd 4.4 pont). A kezelés során leggyakrabban észlelt mellékhatás az émelygés (13%), a hasmenés (18%) és a fejfájás (13%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A legalább lehetségesen összefüggő a dolutegravirral kapcsolatosnak tekintett mellékhatások szervezet, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: Mellékhatások

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Immunrekonstitúció szindróma (lásd 4.4 pont)**
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Insomnia
	Gyakori	Kóros álmok
	Gyakori	Depresszió
	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Pánikroham
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok*, öngyilkossági kísérlet* *különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
	Ritka	Befejezett öngyilkosság* *különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Nagyon gyakori	Hasmenés
	Gyakori	Hányás
	Gyakori	Flatulencia
	Gyakori	Fájdalom a has felső részében
	Gyakori	Hasi fájdalom
	Gyakori	Hasi diszkomfort érzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Glutámát-piruvát-transzamináz (GPT)- és/vagy glutámát-oxálacetát-transzamináz (GOT)-szint emelkedése
	Nem gyakori	Hepatitis
	Ritka	Akut májelégtelenség, emelkedett bilirubinszint***
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés
	Gyakori	Pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Arthralgia
	Nem gyakori	Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Kreatin-foszfokináz (CPK)-szint emelkedése, testtömeg-növekedés

**lásd alább a “Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részt.

***emelkedett transzamináz-szintekkel társulva.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

A dolutegravir-kezelés első heteiben előfordult a szérum kreatininszint emelkedése, amely 48 héten át stabil maradt. 48 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 9,96 mikromol/l átlagos változást figyeltek meg. A kreatininszint emelkedései a különféle alap kezelési rendek esetében hasonlóak voltak. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

A III. fázisú vizsgálatokba bevonhatók voltak hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegek, feltéve, hogy kiindulási máj biokémiai vizsgálati eredményeik nem haladták meg a normálérték felső határának (ULN) 5-szörösét. Összességében a hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B- vagy C-társfertőzésben nem szenvedőknél megfigyelthez, bár a GOT- és a GPT-rendellenességek aránya minden kezelési csoportban magasabb volt a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedők alcsoportjában. Egyes hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél a máj biokémiai paraméterek emelkedett értékeit figyelték meg a dolutegravir-kezelés kezdetén, összhangban az immunrekonstitúciós szindrómával, különösen azoknál, akiknél abbahagyták a hepatitis B elleni kezelést (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányos állapotban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elkezdésekor gyulladásos reakció jelentkezhet a normálisan tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekre is. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A folyamatban lévő P1093 (ING112578) és ODYSSEY (201296) vizsgálatokban résztvevő, a filmtabletta vagy a diszpergálódó tablettát ajánlott dózist naponta egyszer kapó 172 csecsemő, gyermek és serdülőkorú (4 hetes korú vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, és legalább 3 kg testtömegű) betegre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján – a felnőtt populációban észlelt mellékhatásokon túl – nem jelentkezett más típusú mellékhatás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelenleg korlátozottan áll rendelkezésre tapasztalat a dolutegravir túlادagolásával kapcsolatban.

Az egyszeri nagyobb adagokkal (legfeljebb 250 mg egészséges személyeknek) kapcsolatos korlátozott tapasztalatok nem mutattak semmilyen specifikus tüneteket, illetve jeleket azokon túl, amelyek mellékhatásként felsorolásra kerültek.

A túlادagolás további kezelését a klinikai indokoltság, illetve az országos toxikológiai központ ajánlása alapján kell végezni, ahol ilyen rendelkezésre áll. A dolutegravir túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni. Mivel a dolutegravir nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek. ATC-kód: J05AJ03

Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja, és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav- (DNS) integrációjának száltranszfer lépését, ami nélkülözhetetlen a HIV replikációs ciklusában.

Farmakodinámiás hatások

Antivirális aktivitás sejtkultúrában

A dolutegravir IC_{50} értéke 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, PBMC felhasználásával, majd MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7–2 nM között mozgott. Hasonló IC_{50} értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC_{50} átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC_{50} átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09-0,61) volt.

Vírusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban

In vitro nem észleltek antagonistá hatásokat a dolutegravir és más vizsgált antiretrovirális szerek (sztavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok és raltegravir) esetében. Ezen felül nem tapasztaltak antagonistá hatást a dolutegravir és az adefovir esetében, továbbá a ribavirinnek sem volt észlelhető hatása a dolutegravir aktivitására.

A humán szérum hatása

100%-os humán szérumban az átlagos fehérjehajtogatottság-változás 75-szörös volt, ami 0,064 mikrogramm/ml IC_{90} értéket eredményezett.

Rezisztencia

In vitro rezisztencia

In vitro passzázs-sorozatot alkalmaztak a rezisztencia kialakulásának tanulmányozására. Amikor HIV-1 IIIB laboratóriumi törzseket használtak passzázsra 112 napon keresztül, a szelektálódott mutációk lassan jelentek meg, szubsztitúciókkal az S153Y és F pozíciókban, amelyek 4-es (tartomány: 2–4) érzékenységi szintű legnagyobb hajtogatottsági változást eredményeztek. Ezek a mutációk nem szelektálódtak ki dolutegravirral kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban. NL432 törzset használva E92Q (3-szoros változás - FC 3) és G193E (FC 3 is) mutációk szelektálódtak ki. E92Q mutáció szelektálódott ki előzetesen kialakult raltegravir elleni rezisztenciával rendelkező, dolutegravirral kezelt betegekben (másodlagos mutációként besorolva a dolutegravirra).

További szelekciós kísérletekben, amelyekben B-altípusba tartozó klinikai izolátumokat használtak, R263K mutációt észleltek mind az öt izolátumban (a 20. héttől kezdve). A C (n = 2) és A/G (n = 2) izolátumok esetében az R263K integráz szubsztitúció egy izolátumban, míg a G118R két izolátumban szelektálódott ki. R263K szubsztitúciót jelentettek két ART-kezelésben már részesült, de INI-vel még nem kezelt betegnél (B- és C-alcsoport) a klinikai programban, de ennek nem volt hatása *in vitro* a dolutegravir iránti érzékenységre. A G118R csökkent a dolutegravir iránti érzékenységet a helyspecifikus (FC 10) mutánsokban, de nem észlelték a III. fázisú programban dolutegravirt szedő betegeknél.

A raltegravir/elvitegravir primer mutációk (Q148H/RK, N155H, Y143R/H/C, E92Q és T661) egyedi mutációként nem befolyásolják dolutegravirral szembeni *in vitro* érzékenységet. Amikor integrázgátlóval összefüggő másodlagos mutációként besorolt mutációkat (a raltegravir/elvitegravir kombinációra) adtak ezekhez a primer mutációkhoz helyspecifikus mutánsokkal végzett kísérletekben, a dolutegravir iránti érzékenység továbbra is változatlan maradt (FC < 2 vs vad típusú vírus), kivéve a Q148-mutációk esetét, ahol 5-10-szer, vagy ennél még nagyobb FC-t észleltek bizonyos másodlagos mutációkkal kombinálva. A Q148-mutációk (H/R/K) hatását is verifikálták a helyspecifikus mutánsokkal végzett passzázs kísérletekben. Az NL432 törzsszel végzett passzázs-sorozatban, amelyet N155H, illetve E92Q helyspecifikus mutánsokkal kezdtek, nem tapasztaltak további szelekciót a rezisztenciára (az FC változatlanul 1 körül maradt). Ezzel szemben, Q148H (FC 1) mutációt hordozó mutánsokkal kezdve különféle másodlagos mutációkat figyeltek meg, ennek következtében 10 fölé emelkedő FC értékekkel.

A klinikailag releváns fenotípus határértéket (FC vs. vad típusú vírus) nem határozták meg; a genotípusos rezisztencia jobb előrejelzője volt a kimenetelnek.

Előzetesen raltegravir-kezelésben részesült betegekből származó 705 raltegravirral szemben rezisztens izolátumot elemeztek a dolutegravirral szembeni érzékenységre. A dolutegravir FC értéke 10 vagy kevesebb volt a 705 klinikai izolátum 94%-ánál.

In vivo rezisztencia

II.b és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt+2 NRTI-t kapó betegeknél nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszer-csoporttal vagy az NRTI gyógyszer-csoporttal szemben (n = 1118, 48-96 hetes követési idő). A GEMINI vizsgálatokban résztvevő, korábban kezeletlen, 144 héten át dolutegravirt + lamivudint kapó betegeknél (n = 716) nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz, illetve az NRTI csoportba tartozó hatóanyagokkal szemben.

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknél (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 354 dolutegravir és egy, a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alapterápia kombinációjával kezelt betegből 4 esetben (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnél alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-as maximális FC értékkel és egy betegnek voltak korábbról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már állt integráz-kezelés alatt vagy transzmisszió útján integrázgátló rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kisselektálódott (lásd fent).

Az integráz osztályra kialakult rezisztencia (VIKING-3 vizsgálat) fennállása esetén az alábbi mutációk szelektálódtak ki 32 olyan betegnél, akiknél a vizsgálati protokollban meghatározott virológiai kudarc (PDVF) állt fenn a 24 héttel bezárólag a hozzájuk kapcsolódó genotípusokkal (mindegyikük naponta kétszer 50 mg dolutegravirt és optimalizált alap gyógyszeres kezelést kaptak): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) és E157E/Q (n = 1). A kezelésre kialakuló integrázgátló rezisztencia jellemzően azoknál a betegeknél alakult ki, akiknél előzőleg fennálló Q148-mutációt mutattak ki (a kiindulási időpontban vagy historikusan). Öt további vizsgálati alanyánál észleltek PDVF-et a 24. és a 48. hét között, és közülük kettőnél kezelés közben kialakuló mutációkat figyeltek meg. A kezelés közben kialakult mutációk, illetve mutációk keveréke az L74I (n = 1) és az N155H (n = 2) volt.

A VIKING-4 vizsgálatban a dolutegravirt (és az optimalizált háttérterápiát) vizsgálták integrázgátlóval szemben primer genotípus rezisztenciát mutató 30 betegnél a szűrés (Screening) során. A kezelés közben kialakult és megfigyelt mutációk összhangban voltak azokkal, mint amiket a VIKING-3 vizsgálatban észleltek.

A már korábban több sikertelen terápiában részesült, de integrázgátló gyógyszer-csoporttal még nem kezelt gyermek- és serdülőkorú betegek esetében G118R integrázgátló szubsztitúciót figyeltek meg a vizsgáló által választott alap kezelési renddel kombinációban alkalmazott dolutegravirral kezelt 159 beteg közül 5-nél. Ezen öt beteg közül 4-nél a következő, integrázal kapcsolatos további szubsztitúciókat figyelték meg: L74M, E138E/K, E92E/Q és T66I. Az 5 résztvevő közül, akiknél megjelent a G118R szubsztitúció, négy esetben álltak rendelkezésre fenotípusra vonatkozó adatok. A dolutegravir FC-értéke (FC, *fold change*, a változás mértéke a vad típusú vírushoz képest) ezen négy résztvevő esetében 6-szoros és 25-szörös között volt.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

Nem tapasztaltak releváns hatásokat a QTc-szakaszra a klinikai adatot kb. háromszorosan meghaladó adagoknál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Előzetesen kezelésben nem részesült betegek

A dolutegravir hatásossága HIV-fertőzött, előzetesen kezelésben nem részesült betegeknél két randomizált, nemzetközi, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálat, a SPRING-2 (ING113086) és a SINGLE (ING114467) 96 hetes adatainak elemzésén alapul. Ezt alátámasztják egy nyílt elrendezésű, randomizált és aktív-kontrollos vizsgálat, a FLAMINGO (ING114915) 96 hetes adatai, valamint további, 144 hétig terjedő adatok a SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszából. A dolutegravir lamivudinval kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát felnőtteknél a GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) nevű, két egyforma, 148 hetes, randomizált, multicentrikus, kettős vak, non-inferioritási vizsgálatból származó, 144 hetes adatok támogatják.

A SPRING-2 vizsgálatban 822 felnőtt beteget randomizáltak és kezeltek legalább egy adaggal az alábbiak közül: naponta egyszer 50 mg dolutegravir, vagy naponta kétszer 400 mg raltegravir (RAL); mindkettőt vagy ABC/3TC-vel vagy TDF/FTC-vel kombináltan alkalmazva. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 36 év volt, közülük a nőbetegek aránya 14%, a nem fehérbőrűeké 15% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 11%-uk szenvedett és 2%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A SINGLE vizsgálatban 833 beteget randomizáltak és kezeltek legalább egy adaggal az alábbiak közül: naponta egyszer 50 mg dolutegravir fix adagos abakavir-lamivudin kombinációval (dolutegravir + ABC/3TC), vagy fix adagos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) kombinációval. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 35 év volt, közülük a nőbetegek aránya 16%, a nem fehérbőrűeké 32% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 7%-uk szenvedett és 4%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A SPRING-2 és a SINGLE klinikai vizsgálatok elsődleges végpontjait és egyéb 48 hetes kimeneteleit (köztük a kiindulási kulcs-kovariánsokkal) az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: Terápiás válaszok a SPRING-2 és a SINGLE vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus, <50 kópia/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg naponta kétszer + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC naponta egyszer N = 414	EFV/TDF/FTC naponta egyszer N = 419
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	88%	85%	88%	81%
Kezelési különbség*	2,5% (95%-os CI: -2,2%; 7,1%)		7,4% (95%-os CI: 2,5%; 12,3%)	
Virologiai válasz hiánya†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban				
Kiindulási vírusterhelés (kópia/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%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 – <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 alap gyógyszeres kezelés				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Nem				

Férfi	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nő	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rassz				
Fehérbőrű	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Életkor (év)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Medián CD4-sejtszám változás a kiindulási értékhez viszonyítva	230	230	246†	187‡
* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. † Magában foglal olyan betegeket, akik BR-t váltottak egy új gyógyszeres csoportra vagy a protokollban meg nem engedett BR-re a hatásosság hiánya miatt a 48. hét előtt (csak SPRING-2), olyan betegeket, akik a 48. hét előtt abbahagyták a kezelést vagy a hatásosság hiánya, vagy annak csökkenése miatt, illetve olyan betegeket, akiknél ≥50 kópiás szintet mértek a 48 hetes időszakban. ‡ A korrigált kezelési különbség statisztikailag szignifikáns volt (p<0,001)				

A SPRING-2 vizsgálatban a 48. héten a dolutegravir nem adott rosszabb eredményt a raltegravirnál, továbbá a SINGLE vizsgálatban a dolutegravir + ABC/3TC kombináció jobbnak bizonyult, mint az efavirenz/TDF/FTC (p=0,003) (lásd fent az 5. táblázatot). A SINGLE vizsgálatban a víruszsuppresszióhoz szükséges időtartam medián értéke a dolutegravirral kezelt betegeknél rövidebb volt (28 vs. 84 nap, (p<0,0001), analízisre prespecifikált és multiplicitásra korrigált érték).

A 96. héten az eredmények konzisztensek voltak a 48. heti eredményekkel. A SPRING-2 vizsgálatban a dolutegravir továbbra sem adott rosszabb eredményt, mint a raltegravir (víruszsuppresszió a betegek 81%-ánál vs. 76%-ánál), és a CD4-szám változás medián értéke 276 vs. 264 sejt/mm³ volt. A SINGLE vizsgálatban a dolutegravir + ABC/3TC továbbra is jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC (víruszsuppresszió 80% vs. 72%, kezelési különbség 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006), a CD4-szám változás korrigált átlagértéke 325 vs. 281 sejt/mm³ volt. A SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszának 144. hetében a víruszsuppresszió továbbra is fennállt, a dolutegravir+ABC/3TC kar eredménye (71%) jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC karon megfigyelt (63%). A két kezelés eredményessége között 8,3% (2,0, 14,6) volt a különbség.

A FLAMINGO (ING114915) nyílt elrendezésű, randomizált és aktív kontrollós vizsgálatban 484, HIV-1 fertőzött, antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt kapott naponta egyszer 50 mg dolutegravirt (n = 242) vagy naponta egyszer 800 mg/1000 mg darunavir/ritonavirt (DRV/r) (n = 242), amely mellett vagy ABC/3TC-t, vagy TDF/FTC-t is szedtek. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 34 év volt; 15%-uk nő, 28%-uk nem fehérbőrű volt, 10%-uk hepatitis B-ben és/vagy hepatitis C-ben is szenvedett, továbbá 3%-uknál állt fenn C stádiumú CDC. A két csoportban ezek a jellemzők hasonlóak voltak. A 48. héten a virológiai szuppresszió (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a dolutegravir csoportban nagyobb volt (90%), mint a DRV/r csoportban (83%). A korrigált különbség aránya és a 95%-os CI: 7,1% (0,9; 13,2) volt (p=0,025). A 96. héten a víruszsuppresszió a dolutegravir csoportban (80%) jobb volt, mint a DRV/r csoportban (68%) (korrigált kezelési különbség [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95%-os CI: [4,7; 20,2]).

A GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) nevű egyforma, 148 hetes, randomizált, kettős vak vizsgálatban 1433, felnőtt HIV-1-fertőzött, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült beteget randomizáltak egy naponta egyszer 50 mg dolutegravir plusz 300 mg lamivudin két gyógyszeres adagolási rend szerint, illetve egy naponta egyszer 50 mg dolutegravirt fix dózisé TDF/FTC-kombinációval együtt alkalmazott három gyógyszeres adagolási rend szerint kezelt csoportba. A betegeket 1000 kópia/ml – ≤ 500 000 kópia/ml plazma HIV-1 RNS szűrővizsgálati értékkel válogatták be a vizsgálatba. A kiindulási időpontban, az összesített elemzésben a betegek medián életkora 33 év volt, 15%-uk volt nő, 31% nem fehér bőrű, 6%-uk esetében állt fenn hepatitis C társfertőzés és 9%-uk volt CDC 3 stádiumban. A betegek kb. egyharmadának volt nem B típusú HIV-fertőzése. Ezek a jellemzők hasonló arányban fordultak elő az egyes kezelési csoportokban. A víruszsuppresszió (< 50 kópia/ml HIV-1 RNS) a

48. héten a dolutegravir plusz lamivudin csoportban nem volt rosszabb (non-inferior), mint a dolutegravir plusz TDF/FTC-csoportban, amint azt a 6. táblázat mutatja. Az összesített elemzés eredményei összhangban voltak az egyes vizsgálatok eredményeivel, amelyek teljesítették az elsődleges végpontot (a 48. héten <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek arányának különbsége a Snapshot algoritmus alapján). A korrigált különbség -2,6% (95%-os CI: -6,7; 1,5) volt a GEMINI-1, és -0,7% (95%-os CI: -4,3; 2,9) a GEMINI-2 esetében, előzetesen meghatározott 10%-os non-inferioritási küszöbértékkel.

6. táblázat: Terápiás válasz (< 50 kópia/ml, snapshot) a GEMINI 1+2 vizsgálatban, 48. heti összesített adatok alapján

	dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Összes beteg	655/716 (91)	669/717 (93)
	korrigált különbség -1,7% (95%-os CI: -4,4; 1,1) ^a	
Kiindulási HIV-1 RNS-érték szerinti lebontás		
≤100 000 kópia/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 kópia/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
CD4+ szám szerinti lebontás		
≤200 sejt/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 sejt/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1 altípus szerinti lebontás		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Nem B	231/249 (93)	217/229 (95)
Virologiai visszaesés (rebound) a 48. hétig ^b	6 (<1)	4 (<1)
A CD4 szám változásának átlagértéke a kiindulási időponttól a 48. héten (kópia/mm ³)	224	217

^a kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva: plazma HIV-1 RNS (≤100 000 kópia/ml vs. >100 000 kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤200 sejt/mm³ vs. >200 sejt/mm³).

^b Igazolt, ≥200 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékek előzetes, igazolt <200 kópia/ml mértékű szuppressziót követően

A Gemini vizsgálatok 96. és 144. hetében, a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa az <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek arányának korrigált kezelési különbsége (Snapshot) tekintetében magasabb volt a -10%-os non-inferioritási tartománynál, mind az egyes vizsgálatokban, mind a vizsgálatok összesített adatai esetében, lásd a 7. táblázatot.

7. táblázat: Terápiás válasz (Snapshot algoritmus alapján) a GEMINI 1+2 vizsgálatban, 96. és 144. héten

	GEMINI-1 és GEMINI-2 összesített adatok*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96.hét		144.hét	
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	86%	90%	82%	84%
Kezelési különbség[†] (95%-os konfidenciaintervallum)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Virologiai válasz hiánya	3%	2%	3%	3%
Okok				
Adatok az ablaktartományban és ≥ 50 kópia/ml	<1%	<1%	<1%	<1%

A vizsgálat abbahagyása a hatásosság hiánya miatt	1%	<1%	1%	<1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okok miatt és ≥ 50 kópia/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Változás az ART-ben	<1%	<1%	<1%	<1%
Virológiai válasz hiánya a 96. és 144. hetes ablaktartományban	11%	9%	15%	14%
Okok				
A vizsgálat megszakítása mellékhatás vagy halálozás miatt	3%	3%	4%	4%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okok miatt	8%	5%	11%	9%
Az utánkövetésből való kimaradás	3%	1%	3%	3%
Beleegyezés visszavonása	3%	2%	4%	3%
A protokolltól való eltérés	1%	1%	2%	1%
Kezelőorvosi döntés	1%	<1%	2%	1%
Hiányzó adat az ablaktartományban de a vizsgálatban maradv	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=dolutegravir * Az összesített elemzés eredményei összhangban voltak az egyedi vizsgálatokban megfigyelttel. † A CMH szerint stratifikált elemzés alapján, az alábbi kiindulási stratifikációs faktorokkal korrigálva: plazma HIV-1 RNS ($\leq 100\,000$ kópia/ml vs. $> 100\,000$ kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤ 200 sejt/mm ³ vs. > 200 sejt/mm ³). Az összesített elemzés szintén stratifikálva volt vizsgálatonként. Az értékelés 10%-os non-inferioritási határérték alkalmazásával történt. N = Betegszám az egyes kezelési csoportokban.				

A CD4+ T-sejtszám emelkedésének átlagértéke a 144. héten 302 sejt/mm³ volt a dolutegravir plusz lamivudin-karon és 300 sejt/mm³ a dolutegravir plusz tenofovir/emtricitabin-karon.

Kezelés során kialakuló rezisztencia a sikertelen kezelésen átesett, korábban kezeletlen betegeknel

A SPRING-2 és a FLAMINGO vizsgálat 96 hete, valamint a SINGLE vizsgálat 144 hete alatt a dolutegravirt szedő kezelési karokban egyetlen, kezelés során kialakuló primer rezisztencia esetet sem észleltek az integráz-, illetve az NRTI-gyógyszercsoportban. Ami a komparátorokat szedő vizsgálati karokat illeti, a FLAMINGO vizsgálatban ugyanígy nem fordult elő kezelés során kialakuló rezisztencia a darunavir/ritonavirt szedő betegeknel. A SPRING-2 vizsgálatban a RAL-karon négy betegnél alakult ki terápiás kudarc major NRTI-mutációkkal, és egynél raltegravir rezisztenciával. A SINGLE vizsgálatban az EFV/TDF/FTC-karon hat betegnél alakult ki terápiás kudarc NNRTI-rezisztenciával társult mutációkkal, és egy esetben keletkezett halmozott NRTI mutáció. A GEMINI-1 és a GEMINI-2 vizsgálatban 144 héten át nem észlelték rezisztencia esetek kialakulását az integráz, illetve az NRTI gyógyszercsoporttal szemben, sem a dolutegravir+3TC-, sem pedig a komparátor dolutegravir+TDF/FTC-karon.

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoportba tartozó gyógyszerrel még nem kezelt betegek

A nemzetközi, multicentrumos, kettős vak SAILING vizsgálatban (ING111762) 719 HIV-1 fertőzött, korábban már antiretrovirális kezelésben (ART) részesült felnőttet randomizáltak, akik vagy napi egyszer 50 mg dolutegravirt, vagy napi kétszer 400 mg raltegravirt és a vizsgálatban résztvevő orvos által választott, legfeljebb 2 gyógyszert (köztük legalább egy teljesen hatásos szert) tartalmazó alapterápiát kaptak. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 43 év volt, közülük a nőbetegek aránya 32%, a nem fehérbőrűeké 50% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 16%-uk szenvedett és 46%-uk tartozott a CDC C osztályba. Mindegyik betegnél legalább két ART-gyógyszercsoport-rezisztencia állt fenn, és a vizsgálati alanyok 49%-ánál legalább 3 ART-gyógyszercsoport elleni rezisztencia állt fenn a kiindulási időpontban.

A SAILING vizsgálat 48 hetes kimeneteleit (köztük a kiindulási kulcs-kovariánsokkal) a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Terápiás válaszok a SAILING vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus, < 50 kópia/ml)

	Dolutegravir 50 mg naponta egyszer + BR N = 354§	RAL 400 mg naponta kétszer + BR N = 361§
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	71%	64%
Korrigált kezelési különbség	7,4% (95%-os CI: 0,7%; 14,2%)	
Virologiai válasz hiánya	20%	28%
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
Kiindulási vírusterhelés (kópia/ml)		
≤50 000 kópia/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 kópia/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 – <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 – <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Alapkezelés		
Genotípusos érzékenységi pontszám* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotípusos érzékenységi pontszám * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV alkalmazása az alapkezelésben		
DRV nem került alkalmazásra	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV alkalmazása primer PI mutációban	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV alkalmazása primer PI mutáció nélkül	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Nemek szerinti lebontás		
Férfi	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Nő	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasszok szerinti lebontás		
Fehér bőrű	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Életkor szerinti lebontás (év)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV alcsoportok szerinti lebontás		
B-klád	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C-klád	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Egyéb†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Átlagos CD4+ T sejt szám változás (sejt/mm ³)	162	153
‡ A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. § 4 beteget zártak ki a hatásossági elemzésből egy vizsgálati helyen az adagintegritás miatt. * A genotípusos érzékenységi pontszám (GSS) definíciója: azon ART-k összesített száma a BR-ben, amelyekre a beteg vírus izolátumai érzékenységet mutattak a kiindulási időpontban, genotípusos rezisztencia vizsgálatokban. † Az egyéb kládok közé az alábbiak tartoztak: Komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), összes egyéb <10.		

A SAILING vizsgálatban a virológiai szuppresszió (HIV RNS < 50 kópia/ml) a 48. héten a Tivicay vizsgálati karban (71%) statisztikailag jobb volt (p=0,03), mint a raltegravir vizsgálati karban (64%).

A Tivicay-t szedők körében statisztikailag kevesebb betegnél (4/354, 1%) volt sikertelen a terápia, kezelés közben létrejött integráz-rezisztenciával, mint a raltegravirt szedőknél (17/361) (p=0,003) (részletekért lásd fentebb az „In vivo rezisztencia” című részt).

Előzetesen egy integrázgátlót (és integrázgátló csoport elleni rezisztenciát) is magában foglaló sikertelen terápián átesett betegek

A multicentrumos, nyílt elrendezésű, egykaros VIKING-3 vizsgálatban (ING112574) HIV-1-fertőzött, ART-kezelésben már részesült, virológiai kudarcon átesett és jelenlegi vagy korábbi, igazolt raltegravir és/vagy elvitegravir-rezisztenciát mutató betegek részesültek naponta kétszer 50 mg Tivicay-kezelésben a jelenlegi, sikertelen alapkezelés mellett 7 napon át, de a 8. naptól optimalizált alap-ART-t kapva. A vizsgálatba 183 beteget vontak be, akik közül 133-nál észleltek INI-rezisztenciát a szűrővizsgálat során, míg 50 esetben csak korábbi (vagyis nem a szűrővizsgálat idejére vonatkozó) rezisztenciára utaló bizonyítékot állapítottak meg. A raltegravir/elvitegravir a jelenlegi sikertelen kezelés része volt a 183-ból 98 betegnél (míg másoknál korábbi sikertelen kezelésnek volt része). A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 48 év volt, közülük a nőbetegek aránya 23%, a nem fehérbőrűeké 29% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 20%-uk szenvedett. A kiindulási időpontban a CD4+ sejt szám medián értéke 140 sejt/mm³, az előző ART medián időtartama pedig 14 év volt, és a betegek 56%-a tartozott a CDC C osztályba. A betegek a kiindulási időpontban többszörös ART-gyógyszercsoport rezisztenciát mutattak: 79%-uknál állt fenn ≥ 2 NRTI, 75%-uknál ≥ 1 NNRTI és 71%-uknál ≥ 2 PI major mutáció; 62%-uknál pedig non-R5 vírust mutattak ki.

A HIV RNS-szint kiindulástól számított 8. napon mért átlagos változása (elsődleges végpont) – 1,4 log₁₀ kópia/ml (95%-os CI: –1,3; –1,5 log₁₀, p<0,001) volt. A terápiás válasz, amint a 9. táblázat mutatja, összefüggésben volt az INI mutációs úttal.

9. táblázat: Virológiai válasz (8. nap), 7 napos funkcionális monoterápia után olyan betegeknél, akiknél a RAL/EVG a jelenlegi sikertelen adagolási rend része. VIKING-3 vizsgálat

Kiindulási paraméterek	Naponta 2×50 mg dolutegravir N = 88*		
	n	A plazma HIV-1 RNS log ₁₀ kópia/ml átlagértéke (SD)	Medián érték
Származtatott IN mutációs csoport a kiindulási időpontban folyamatban lévő RAL/EVG kezeléssel			
Primer mutáció, kivéve a Q148H/K/R ^a -t	48	–1,59 (0,47)	–1,64
Q148+1 másodlagos mutációk ^b	26	–1,14 (0,61)	–1,08
Q148+ ≥ 2 másodlagos mutációk ^b	14	–0,75 (0,84)	–0,45
*A RAL/EVG-t a jelenlegi sikertelen adagolási rend részeként szedő 98 beteg közül 88-nál álltak fenn észlelhető primer INI mutációk a kiindulási időpontban és egy 8. napon mért plazma HIV-1 RNS értékelési eredményben			
^a Az N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q elsődleges integrázgátló-rezisztens mutációkat foglalja magában.			
^b G140A/C/S-ból, E138A/K/T-ből és L74I-ből származó másodlagos mutációk.			

A kiindulási időpontban primer mutációval nem rendelkező betegeknél (N = 60) (pl. a RAL/EVG nem része a jelenlegi sikertelen terápiának) a 8. napon 1,63 log₁₀-es csökkenést figyeltek meg a vírusterhelésben.

A funkcionális monoterápia szakasza után az alanyoknál alkalom volt az alapkezelésük újra-optimalizálására, ahol ez lehetséges volt. A 24 hetes kezelés során megfigyelt összesített válaszarány (69%; (126/183) általában fennmaradt 48 héten keresztül, és 183 beteg közül 116-nál (63%) észleltek <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szintet (ITT-E Snapshot algoritmus). Miután kizárták az értékelésből azokat a betegeket, akik a kezelést hatástalanság miatt hagyták abba, továbbá azokat, akik jelentős módon eltértek a protokolltól (nem megfelelő dolutegravir-adagolás, tiltott gyógyszerek egyidejű alkalmazása), vagyis a „Virológiai kimenetel (virological outcome, VO) populációban”, a vonatkozó válaszarány 75% (120/161) volt a 24. héten és 69% (111/160) a 48. héten.

A válaszarány alacsonyabb volt, ha a Q148 mutáció jelen volt a kiindulási időpontban, és különösen akkor, ha ≥ 2 másodlagos mutáció állt fenn (lásd 10. táblázat). Az optimalizált alapkezelés (*optimised baseline*

regimen, OBR) összesített érzékenységi pontszáma (overall susceptibility score, OSS) nem mutatott összefüggést sem a 24. heti, sem a 48. heti válasszal.

10. táblázat: Válaszarányok a rezisztencia szerinti lebontásban, a VIKING-3 VO populációban (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, Snapshot algoritmus)

	24. hét (N = 161)					48. hét (N = 160)
Származtatott IN mutációs csoport	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Összesen	Összesen
Nincs primer IN mutáció ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primer mutáció, kivéve a Q148H/K/R-t ²	2/2 (100%)	20/20 (88%)	21/27 (83%)	8/10 (77%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 másodlagos mutáció ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥2 másodlagos mutáció ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Csak historikus vagy fenotípusos bizonyíték az INI-rezisztencia fennállására						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: kombinált genotípusos és fenotípusos rezisztencia (Monogram Biosciences Net Assessment)						

A VIKING-3 vizsgálatban a CD4+ T-sejtszám kiindulási értékhez viszonyított medián változása a megfigyelt adatok alapján 61 sejt/mm³ volt a 24. héten, míg 110 sejt/mm³ a 48. héten.

A kettős vak, placebokontrollos VIKING-4 vizsgálatban (ING116529) 30 HIV-1-fertőzött, korábban ART-kezelésben már részesült, a szűrővizsgálat során INI elleni primer genotípusos rezisztenciát mutató felnőtt beteget randomizáltak vagy egy naponta kétszer 50 mg dolutegravirt, vagy egy placebót és a jelenlegi, sikertelen kezelést 7 napig kapó csoportba, amelyet azután egy nyílt elrendezésű fázis követett, amelyben minden beteg kapott dolutegravirt. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 49 év volt; közülük a nőbetegek aránya 20%, a nem fehér bőrűeké 58% volt, hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben 23%-uk szenvedett. A kiindulási időpontban a CD4+ sejtszám medián értéke 160 sejt/mm³, az előző ART medián időtartama pedig 13 év volt, és a betegek 63%-a tartozott CDC C osztályba. A betegek a kiindulási időpontban többszörös ART-gyógyszer-csoport rezisztenciát mutattak: 80%-uknál állt fenn ≥2 NRTI, 73%-uknál ≥1 NNRTI és 67%-uknál ≥2 PI major mutáció; 83%-uknál pedig non-R5 vírust mutattak ki. A 30 beteg közül 16 (53%) esetben állt fenn Q148 vírusfertőzés a kiindulási időpontban. Az elsődleges végpont a 8. napon azt mutatta, hogy a naponta kétszer 50 mg dolutegravir jobb eredményeket adott, mint a placebo; a plazma HIV-1 RNS-szint kiindulástól mért változásában a kezelési különbség korrigált átlagértéke -1,2 log₁₀ kópia/ml volt (95%-os CI: -1,5; -0,8 log₁₀ kópia/ml, p<0,001). A 8. napi terápiás válaszok ebben a placebokontrollos vizsgálatban teljes összhangban álltak azokkal, amelyeket a VIKING-3 (nem placebokontrollos) vizsgálatban végeztek, beleértve a kiindulási integrázgátló rezisztenciakategóriákat is. A 48. héten a 30 beteg közül 12 (40%) esetben mértek <50 kópia/ml HIV-1 RNS-számot (ITT-E Snapshot algoritmus).

A VIKING-3 és a VIKING-4 kombinált analízisében (n = 186, VO populáció) a <50 kópia/ml HIV RNS szinttel rendelkezők aránya a 48. héten 123/186 (66%) volt. A < 50 kópia/ml HIV RNS szinttel rendelkező betegek aránya az No Q148 mutációk vonatkozásában 96/126 (76%), a Q148+1 másodlagos mutáció esetében 22/41 (54%), míg a Q148+≥2 másodlagos mutációk esetében pedig 5/19 (26%) volt.

Gyermekek és serdülők

Egy folyamatban lévő I/II. fázisú, 48 hetes, multicentrumos, nyílt elrendezésű vizsgálatban (P1093/ING112578) értékelték naponta egyszeri adagolás esetében a dolutegravir filmtabletta és diszpergálódó tabletták farmakokinetikai paramétereit, biztonságosságát, tolerabilitását és hatását kombinációs kezelés mellett, HIV-1 fertőzött, ≥4 hetes és < 18 éves kor közötti csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, akik többsége korábban már részesült kezelésben.

A hatásosságra vonatkozó eredmények (11. táblázat) a napi egyszeri ajánlott dózisban filmtablettát vagy diszpergálódó tablettát kapó résztvevők adatait tartalmazzák.

11. táblázat Antivirális és immunológiai aktivitás gyermek- és serdülőkorú betegeknél a 24. héten és a 48. héten

	24. hét N=75		48. hét N=66	
	n/N	% (95%-os CI)	n/N	% (95%-os CI)
<50 kópia/ml HIV RNS ^{a, b} értékkel rendelkező résztvevők aránya	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
<400 kópia/ml HIV RNS ^b értékkel rendelkező résztvevők aránya	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Medián (n)	(Q1, Q3)	Medián (n)	(Q1, Q3)
CD4+ sejt szám változás a kiindulási értékhez képest (sejtszám/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
CD4+ változás a kiindulási értékhez képest százalék	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = első, illetve harmadik kvartilis.				
^a A 200 kópia/ml LLOD értékű teszttel kapott <200 kópia/ml HIV-1 RNS-értékek >50 kópia/ml értéként kerültek kategorizálásra ebben az analízisben				
^b Az analízis során Snapshot algoritmust alkalmaztak				

Azok közül a résztvevők közül, akiknél virológiai hatástalanságot tapasztaltak, 36 közül 5-nél jelent meg G118R integrázgátló szubsztitúció. Ezen öt beteg közül 4-nél a következő, integrázsal kapcsolatos további szubsztitúciókat figyelték meg: L74M, E138E/K, E92E/Q és T66I. Az 5 résztvevő közül, akiknél megjelent a G118R szubsztitúció, négy esetében álltak rendelkezésre fenotípusra vonatkozó adatok. A dolutegravir FC-értéke (FC, *fold change*, a változás mértéke a vad típusú vírushoz képest) ezen négy résztvevő esetében 6-szoros és 25-szörös között volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a 4 hetestől 6 évesnél fiatalabb korú gyermekek esetén halasztást engedélyez a Tivicay vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV fertőzésben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Nem állnak rendelkezésre adatok a két gyógyszert, dolutegravirt és lamivudint tartalmazó terápiás protokoll gyermekkorban történő alkalmazásáról.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dolutegravir farmakokinetikája hasonló az egészséges és a HIV-fertőzött betegeknél. A dolutegravir farmakokinetikai variabilitása alacsony, illetve közepes mértékű. Egészséges személyeken végzett I. fázisú vizsgálatokban az AUC és a C_{max} esetében az interindividuális CVb% több vizsgálatot figyelembe véve kb. 20% és 40% között, míg a C_t 30 és 65% között mozgott. Az intraindividuális variabilitás (CVw%) kisebb, mint az interindividuális variabilitás.

A filmtabletta és a diszpergálódó tabletták biohasznosulása nem egyforma. A diszpergálódó tabletták relatív biohasznosulása körülbelül 1,6-szer nagyobb, mint a filmtablettáé. Ezért 50 mg dolutegravir dózis, filmtablettában bevéve, hasonló expozíciót eredményez, mint 30 mg dolutegravir dózis, hat darab 5 mg-os diszpergálódó tablettában bevéve. Hasonlóképpen, 40 mg dolutegravir dózis, négy darab 10 mg-os filmtablettában bevéve, hasonló expozíciót eredményez, mint 25 mg dolutegravir dózis, öt darab 5 mg-os diszpergálódó tablettában bevéve.

Felszívódás

A dolutegravir gyorsan felszívódik a per os bevételt követően. A filmtabletta vagy a diszpergálódó tablettá bevétele után a T_{max} medián értéke 1-3 óra.

A táplálék fokozta a dolutegravir felszívódásának mértékét és lassította annak sebességét. A dolutegravir biohasznosulása függ a táplálék összetételétől: az alacsony zsírtartalmú táplálék az $AUC_{(0-\infty)}$ -értékét 33%-kal, a C_{max} -értékét 46%-kal míg a T_{max} -értékét az éhomi 2 órától 3 órára, a közepes zsírtartalmú az $AUC_{(0-\infty)}$ értékét 41%-kal, a C_{max} -értékét 52%-kal, míg a T_{max} -értékét az éhomi 2 órától 4 órára, a magas zsírtartalmú pedig az $AUC_{(0-\infty)}$ -értékét 66%-kal, a C_{max} -értékét 67%-kal, míg T_{max} -értékét az éhomi 2 órától 5 órára növeli a filmtabletta esetében. Ezek az emelkedések klinikailag relevánsak lehetnek egyes integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén. Integrázgátló gyógyszer-csoporttal szembeni rezisztenciával rendelkező HIV vírussal fertőzött betegeknél ezért étkezés közben javasolt bevenni a Tivicay-t (lásd 4.2 pont).

A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg.

Eloszlás

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A látszólagos megoszlási térfogat populáció-kinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegeknél 17–20 liter. A dolutegravir plazmafehérjékhez kötődése független a koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vérplazmakoncentráció-aránya 0,441–0,535, ami a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérumalbuminszint (<35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték.

A dolutegravir bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Tizenhárom, előzetesen kezelésben nem részesült, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (összevethető a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentrációval és magasabb, mint az IC50).

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szövetében az AUC a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaérték 6–10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbélszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaértéknek.

Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik glukuronidációval, a CYP3A enzim csekély közreműködésével. A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renális eliminációja csekély (az adag <1%-a). A teljes *per os* adag 53%-a választódik ki változatlan formában a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy csak részben származik-e a fel nem szívódott hatóanyagból, vagy az epével ürülő glukuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes *per os* adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben megtalálható a dolutegravir éter-glukuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) és a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a).

Gyógyszerkölcsonhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P450 enzimeken, az (UGT)1A1, illetve UGT2B7 uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferázon, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-n, BSEP-en, OATP1B1-en, OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, MRP2-n vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást ($IC_{50} > 50$ mikromol) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

In vitro, a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP1B1-nek, OATP1B3-nek és OCT1-nek.

Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos *per os* clearance (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegekben kb. 1 l/óra.

Lineáris/nem lineáris kapcsolat

A dolutegravir farmakokinetikájának linearitása függ az adagtól és a gyógyszerformától. Filmtabletta *per os* bevitelét követően általában a dolutegravir nemlineáris farmakokinetikát mutat a dózisaránynál kisebb plazmaexpozíció emelkedésekkel 2-100 mg között; azonban a dolutegravir expozíció emelkedése a filmtabletta gyógyszerforma esetében 25 mg–50 mg között dózisarányos. Naponta kétszer 50 mg-os filmtabletta esetén a 24 órás expozíció kb. a kétszerese volt a naponta egyszer 50 mg-os filmtabletta esetében megfigyelt értéknek.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél gyors és dóziszfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1 RNS átlagos csökkenése 2,5 log₁₀ volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os filmtablettát szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3-4 napig fennmaradt.

Az integráz-rezisztens betegekkel végzett klinikai vizsgálatok összesített adatait felhasználó PK/PD modelltanulmány felvetette, hogy a dolutegravir dózisének napi kétszeri 50 mg-os filmtablettáról napi kétszeri 100 mg-os filmtablettára való növelése integráz-rezisztens, valamint a több gyógyszercsoporttal szembeni nagyfokú rezisztencia miatt korlátozott kezelési opciókkal rendelkező betegeknél fokozhatja a hatásosságot. A rezponderok (<50 kópia/ml HIV-1 RNS) 24. héten mért arányának kb. 4-18%-os emelkedését jelezték előre Q148 + ≥2 G140A/C/S, E138A/K/T, illetve L74I-val kapcsolatos másodlagos mutációkat hordozó betegeknél. Bár ezeket a szimulációs eredményeket nem igazolták a klinikai vizsgálatokban, ennek a nagy dózisnak az alkalmazása mérlegelhető G140A/C/S, E138A/K/T, illetve L74I mutációkkal együtt előforduló Q148 + ≥2 másodlagos mutációk fennállása esetén a több gyógyszercsoporttal szembeni nagyfokú rezisztencia miatt összességében korlátozott kezelési opciókkal rendelkező betegeknél. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a napi kétszer 100 mg-os filmtabletta dózis biztonságosságáról, illetve hatásosságáról. Az atazanavirrel végzett egyidejű kezelés jelentősen fokozza a dolutegravir expozíciót, és ennél a nagy dózissal atazanavir nem alkalmazható, mivel az így kialakuló dolutegravir expozíció biztonságosságát nem állapították meg.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A naponta egyszer adagolt dolutegravir filmtabletta és diszpergálódó tabletta farmakokinetikai paramétereit két, folyamatban lévő vizsgálatban (P1093/ING112578 és ODYSSEY/201296) értékelték HIV-1-fertőzött, ≥4 hetes és < 18 éves kor közötti csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél. A naponta egyszer adagolt, testtömeg szerinti dózisoknál kialakuló szimulációs steady state plazmaexpozíciókat a 12. táblázat foglalja össze.

12. táblázat A szimulációs dolutegravir farmakokinetikai (PK) paraméterek HIV-1 fertőzött gyermek- és serdülőkorú betegeknél naponta egyszer adagolt, testtömegfüggő dózisok mellett

Testtömeg-csoport (kg)	dolutegravir gyógyszer-forma ^a	Napi egyszeri dózis (mg)	PK paraméter Mértani közép (90%-os CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg×óra/ml)	C _{24h} (ng/ml)
legalább 3, de <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
legalább 6, de <10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
legalább 6, de <10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
legalább 10, de <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
legalább 14, de <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
legalább 20, de <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
legalább 25, de <30	FT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
legalább 30, de <35	FT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Célérték: mértani közép				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT=diszpergálódó tabletta FT=filmtabletta a. A dolutegravir diszpergálódó tabletta biohasznosulása ~1,6-szerese a dolutegravir filmtablettáénak. b. <6 hónapos életkor c. ≥6 hónapos életkor					

A naponta kétszeri adagolású alternatív adagolási rend esetében, a testtömeg szerinti dózisoknál kialakuló szimulációs steady state plazmaexpozíciókat a 13. táblázat foglalja össze. Szemben a naponta egyszeri adagolási renddel, a naponta kétszeri adagolású alternatív adagolási rendre vonatkozó szimulációs adatokat klinikai vizsgálatokkal nem támasztották alá.

13. táblázat A szimulációs dolutegravir farmakokinetikai (PK) paraméterek HIV-1 fertőzött gyermekgyógyászati betegeknél a naponta kétszeri adagolású, testtömegfüggő dózisok mellett

Testtömeg-csoport (kg)	Dolutegravir gyógyszer-forma ^a	Napi kétszeri dózis (mg)	PK paraméter Mértani közép (90%-os CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg×h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
legalább 6, de <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
legalább 6, de <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
legalább 10, de <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
legalább 14, de <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
legalább 20, de <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
legalább 25, de <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
legalább 30, de <35	FT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)
DT=diszpergálódó tabletta FT=filmtabletta a. A dolutegravir diszpergálódó tabletta biohasznosulása ~1,6-szerese a dolutegravir filmtablettáénak. b. <6 hónapos életkor c. ≥6 hónapos életkor					

Idősek

A dolutegravir populáció-farmakokinetikai analízise HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználva azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra.

Dolutegravirral kapcsolatos farmakokinetikai adatok >65 éves betegeknel korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

A változatlan hatóanyag renalis clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban az egyszeri 50 mg-os dózisban adott dolutegravir filmtabletta farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (kreatinin-clearance <30 ml/perc) tanulmányozták és egészséges kontrollszemélyekhez hasonlították. Súlyos vesekárosodás esetén a dolutegravir-expozíció kb. 40%-kal volt alacsonyabb. E csökkenés mechanizmusa nem ismert. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A Tivicay-t nem vizsgálták dialízissel kezelt betegeknél.

Májkárosodás

A dolutegravirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban dolutegravir filmtablettát adtak egyszeri 50 mg-os dózisban 8 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (Child–Pugh B osztály) betegnek és 8 tulajdonságaikban hasonló egészséges kontrollszemélynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5–2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A súlyos májkárosodás Tivicay farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

Nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek gyakori polimorfizmusai klinikailag jelentős mértékben változtatnák meg a dolutegravir farmakokinetikáját. Egy metaanalízisben, amelyben klinikai vizsgálatokban egészséges személyektől gyűjtött farmakogenomikai mintákat használtak fel, az UGT1A1 genotípusú (n = 7), dolutegravirt lassan metabolizáló személyeknél a dolutegravir clearance értéke 32%-kal volt alacsonyabb, AUC-értéke pedig 46%-kal magasabb, mint a normális metabolizmussal kapcsolatos UGT1A1 genotípusú személyekkel (n = 41).

Nem

A II.b és III. fázisú felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a nem klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára.

Rassz

A II.b és III. fázisú felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a rassz klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára. A *per os* dolutegravir egyszeri adagjának farmakokinetikai tulajdonságai japán személyeknél hasonlóan mutatkoztak a nyugati (USA) személyeknél megfigyelt paraméterekhez.

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra. Korlátozott mennyiségű adat állnak rendelkezésre a hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegekről.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dolutegravir nem volt mutagén vagy klasztogén baktériumokban és emlős sejtenyészetekben *in vitro* vizsgálatokban, valamint egy *in vivo* emlős mikronukleusz vizsgálatban. A dolutegravir nem volt karcinogén egéren és patkányon végzett hosszú időtartamú vizsgálatokban.

A dolutegravir nem befolyásolta patkányoknál a hím- és a nőstényfertilityt 1000 mg/ttkg/nap adagig, ami a legnagyobb vizsgált adag volt (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 24-szerese).

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a dolutegravir átjut a placentán.

A dolutegravir vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/ttkg napi adagokban, a gestatio 6–17. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 27-szerese).

A dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb 1000 mg/ttkg napi adagokban, a gestatio 6–18. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 0,40-szerese). Nyulakban anyai toxicitást (csökkent táplálékfelvételt, a székletürítés/vizeletürítés hiányát vagy csekély voltát, gyenge testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg 1000 mg/ttkg adagnál (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg-os humán klinikai expozíció 0,40-szerese).

Egy fiatal patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatban a dolutegravir alkalmazása két, elválasztás előtt történt elhalálozáshoz vezetett, 75 mg/ttkg/nap mellett. Az elválasztás előtti kezelési időszakban az átlagos testtömeg-növekedés csökkent ebben a csoportban, és ez a csökkenés megmaradt az elválasztás utáni időszakban a nőtények esetében a vizsgálat teljes időtartama alatt. A szisztémás dolutegravir expozíció ennél a dózissnál (az AUC alapján) kb. 17–20-szor magasabb volt a humán ajánlott pediátriai expozíciónál. A felnőttekhez képest nem azonosítottak új célszervet a fiatal populációban. A patkányokon végzett pre-/postnatalis fejlődési vizsgálatban a fejlődő utódoknál anyai toxikus dózis mellett (hozzávetőleg 27-szeres humán expozíció a legnagyobb ajánlott humán adagnál) testtömeg-csökkenést figyeltek meg a szoptatási időszakban.

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az AUC alapján számítva a naponta kétszer 50 mg-os humán klinikai expozíció patkányokban kb. 21-szeresét, míg majmokban 0,82-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/kg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági determináns a toxicitás jellemzésére. A GI-intolerancia majmoknál a humán mg/ttkg ekvivalens adag 15-szörösénél (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és a naponta kétszer 50 mg-os klinikai adagra számított humán mg/m² ekvivalens adag 5-szörösénél fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Nátrium-keményítő-glikolát
Nátrium-sztearil-fumarát

Tablettabevonat

Poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Sárga vas-oxid (E172) (a 25 mg és 50 mg tablettá esetében)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tivicay 10 mg filmdoboz

5 év

Tivicay 25 mg filmdoboz

4 év

Tivicay 50 mg filmdoboz

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Tivicay 10 mg filmdoboz

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

Tivicay 25 mg filmdoboz és 50 mg filmdoboz

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos polipropilén csavaros kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. A tartály 30 vagy 90 filmdobozt tartalmaz.

Tivicay 10 mg filmdoboz

Mindegyik tartály tartalmaz nedvszívó anyagot.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 16.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivicay 5 mg diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta.

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán „SV H7S”, másik oldalán „5” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tivicay más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban human immunodeficiencia-vírus (HIV) fertőzésben szenvedő felnőttek, serdülők és a legalább 4 hetes korú vagy ennél idősebb és legalább 3 kg testtömegű gyermekek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tivicay-t HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell rendelnie.

Adagolás

Felnőttek

HIV-1-fertőzött, az integrásgátló csoporttal szembeni dokumentált vagy klinikailag gyanított rezisztencia nélküli betegek

A dolutegravir ajánlott adagja naponta egyszer 30 mg (hat darab 5 mg-os diszpergálódó tabletta) *per os*.

A dolutegravirt ennél a betegcsoportnál bizonyos más gyógyszerekkel (pl. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir vagy rifampicin) történő együttadás esetén naponta kétszer ajánlott alkalmazni. Lásd a 4.5 pontban.

HIV-1-fertőzött, az integrásgátló csoporttal szemben (dokumentáltan vagy klinikailag gyanítottan) rezisztens betegek

A dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 30 mg (hat darab 5 mg-os diszpergálódó tabletta) .

A Q148 + ≥ 2 G140A/C/S-, E138A/K/T- és L74I-val kapcsolatos másodlagos mutációkat is magában foglaló dokumentált rezisztencia fennállása esetén a modellvizsgálat felveti, hogy korlátozott kezelési opciókkal rendelkező (2 hatóanyagnál kevesebbel kezelhető) betegek esetén mérlegelhető emelt dózis alkalmazása a több gyógyszer-csoporttal szembeni fokozott rezisztencia miatt (lásd 5.2 pont).

Ezeknél a betegeknél a dolutegravir alkalmazására vonatkozó döntés során az integrásgátló rezisztencia jellemzőit figyelembe kell venni (lásd 5.1 pont).

Serdülők, gyermekek és 4 hetes korú vagy idősebb, és legalább 3 kg testtömegű csecsemők

HIV-1-fertőzött betegek, akiknél az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia nem mutatható ki
A dolutegravir ajánlott adagja a testtömeg és életkor alapján kerül megállapításra (lásd 1. táblázat és 5.2 pont).

1. táblázat A diszpergálódó tabletta ajánlott adagolása gyermekek és serdülők esetében

Testtömeg (kg)	Dózis
legalább 3, de kevesebb mint 6	5 mg naponta egyszer
legalább 6, de kevesebb mint 10	
< 6 hónapos	10 mg naponta egyszer
≥ 6 hónapos	15 mg naponta egyszer
legalább 10, de kevesebb mint 14	20 mg naponta egyszer
legalább 14, de kevesebb mint 20	25 mg naponta egyszer
20 vagy több	30 mg naponta egyszer

Alternatív lehetőségként, ha ez valamiért előnyösebb, a dózis 2 egyenlő részre osztható, az egyik adagot reggel, a másik adagot este bevéve (lásd 2. táblázat és 5.2 pont).

2. táblázat A diszpergálódó tabletta ajánlott adagolásának alternatívája gyermekek és serdülők esetében

Testtömeg (kg)	Dózis
legalább 3, de kevesebb mint 6	---
legalább 6, de kevesebb mint 10	
< 6 hónapos	5 mg naponta kétszer
≥ 6 hónapos	10 mg naponta kétszer
legalább 10, de kevesebb mint 14	10 mg naponta kétszer
legalább 14, de kevesebb mint 20	15 mg naponta kétszer
20 vagy több	15 mg naponta kétszer

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztenciát mutató betegek

Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztenciát mutató serdülők, gyermekek és csecsemők esetében, megfelelő mennyiségű adat hiányában a dolutegravirra vonatkozóan nem adható dózisaajánlás.

Filmtabletta

A Tivicay elérhető diszpergálódó tabletta formájában a 4 hetes korú vagy ennél idősebb, és legalább 3 kg testtömegű gyermekek számára, illetve azon betegek számára, akiknek a filmtabletta forma nem megfelelő. A Tivicay elérhető filmtabletta formájában a 6 éves vagy ennél idősebb, és legalább 14 kg testtömegű gyermekek számára. A betegek válhatnak a diszpergálódó tabletta és a filmtabletta alkalmazása között. Azonban a diszpergálódó tabletta és a filmtabletta biohasznosulása nem egyezik meg, ezért egy az egyben, ugyanakkora, milligrammban kifejezett adagban nem cserélhetők ki egymással (lásd 5.2 pont). Például az

ajánlott felnőtt dózis felnőtteknek a diszpergálódó tablettából 30 mg, ellenben a filmtablettából 50 mg. A diszpergálódó tabletta és a filmtabletta között váltó betegeknek követniük kell az adott gyógyszerformára vonatkozó dózisajánlásokat.

Kihagyott adagok

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Tivicay egy adagját, akkor be kell vennie, amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevétele nem 4 órán belül esedékes. Ha a következő adag 4 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, és egyszerűen csak folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

Idősek

A dolutegravir 65 éves és ennél idősebb betegeknel történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs bizonyíték arra, hogy az idős betegek más adagot igényelnének, mint a fiatalabb felnőttek (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance <30 ml/perc, dialíziskezelésben nem részesülő) betegeknel nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok dialízis-kezelésben részesülő betegekről, azonban farmakokinetikai különbségek ennél a betegcsoportnál nem várhatóak (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A vagy B osztály) szenvedő betegeknel nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegekről, ezért ennél a betegcsoportnál a dolutegravir elővigyázattal alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir biztonságosságát és hatásosságát 4 hetesnél fiatalabb vagy 3 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Integrárgátló csoporttal szembeni rezisztenciát mutató serdülők, gyermekek és csecsemők esetében, megfelelő mennyiségű adat hiányában a dolutegravirra vonatkozóan nem adható dózisajánlás. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Tivicay étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). Integrárgátló csoport elleni rezisztencia (különösen Q148 mutációval rendelkező betegek esetében) fennállása esetén a Tivicay-t étkezés közben javasolt bevenni, az expozíció növelése érdekében (lásd 5.2 pont). A diszpergálódó tabletta diszpergálható ivóvízben, vagy lenyelhető egészben is ivóvízzel.

Diszpergálás esetén a víz mennyisége az előírt tabletták számától függ. A tablettáknak teljes mértékben diszpergálódniuk kell a bevétel előtt. Ugyanakkor a tablettákat nem szabad elrágni, eltörni vagy összetörni. A gyógyszeradagot az elkészítésétől számított 30 percn belül be kell venni. Ha több mint 30 perc telt el, az adagot ki kell önteni és egy új adagot kell készíteni. A tabletta diszpergálására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztatóban (lásd Alkalmazási útmutató lépésről lépésre).

Ha a beteg egészben veszi be a tablettákat, akkor a fuldoklás veszélyének elkerülése érdekében egyszerre csak egy tablettát nyeljen le.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerek, amelyek szubsztrátjai a szerves kation transzporter 2-nek (OCT2), beleértve többek között a fampridint (amely dalfampridin néven is ismert, lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Integrázgátló csoporttal szembeni különleges figyelmet igénylő rezisztencia

Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia fennállása esetén a dolutegravir alkalmazására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni, hogy a Q148+ $\geq$ 2 G140A/C/S-, E138A/K/T- és L74I-val kapcsolatos másodlagos mutációkat hordozó vírustörzsek esetén a dolutegravir hatásossága jelentősen kisebb (lásd 5.1 pont). Bizonytalan, hogy a dolutegravir mennyiben biztosít többlet-hatásosságot az ilyen típusú integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén (lásd 5.2 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A dolutegravirral kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat jelentettek bőrkiütéssel, szisztémás tünetekkel és néha szervi diszfunkcióval, beleértve a súlyos májreakciókat. A dolutegravir és egyéb gyanús gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül beleértve a súlyos bőrkiütést vagy az emelkedett májenzimszintekkel kísért bőrkiütést, lázat, általános rossz közérzetet, fáradtságot, izom- és ízületi fájdalmakat, bőrhólyagosodást, szájüregi elváltozásokat, conjunctivitist, arcoedemát, eosinophiliát, angiooedemát). A klinikai állapotot, beleértve a máj aminosztransferáz- és a bilirubin-szinteket, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, a dolutegravir vagy egyéb gyanús gyógyszerek szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes allergiás reakciókhoz vezethet.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a *Cytomegalovírus* retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Az immunrekonstitúciós szindrómával összhangban a máj biokémiai jellemzőinek fokozódását figyelték meg egyes hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a máj biokémiai jellemzőinek rendszeres ellenőrzése. A dolutegravir alapú terápia megkezdésekor hepatitis B-társfertőzésben szenvedő betegeknél különös figyelmet kell fordítani a hatásos hepatitis B-kezelés megkezdésére, illetve folytatására (a kezelési irányelvek alapján) (lásd 4.8 pont).

Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a dolutegravir vagy bármely más antiretrovirális kezelés nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket az ilyen szövődményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvosok gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Gyógyszerköölcsönhatások

Az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén kerülni kell azokat a tényezőket, amelyek csökkentik a dolutegravir-expozíciót (lásd 4.5 pont). Ilyen tényező a dolutegravir-expozíciót csökkentő gyógyszerek együttes alkalmazása (pl. magnézium/alumínium tartalmú antacidok, vas- és kalcium-pótló készítmények, multivitaminok és indukáló hatású szerek, etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), tipranavir/ritonavir, rifampicin, közönséges orbáncfű és egyes antiepileptikus gyógyszerek) (lásd 4.5 pont).

Étkezés közben a Tivicay és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények egyidejűleg bevehetők. Ha azonban a beteg a Tivicay-t éhgyomorra veszi be, akkor a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőket vagy multivitaminokat 2 órával a Tivicay bevétele után vagy 6 órával az előtt javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

A dolutegravir növelte a metformin koncentrációját. A dolutegravir és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a dolutegravirral való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45–59 ml/perc kreatinin clearance [CrCl]) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin adagjának csökkentését.

Osteonecrosis

Bár az etiológiáját multifaktoriálisnak tekintik (beleértve a kortikoszteroidok használatát, a biszfoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a nagyobb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jelentettek előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél és/vagy hosszú időtartamú CART-expozíció esetén. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgási nehézséget észlelnek.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg úgy tűnik, hogy a testtömeg-emelkedés több tényezőtől függ, például a demográfiai tényezőktől, a betegséggel kapcsolatos szempontoktól és a CART adagolási sémájától. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Lamivudin és dolutegravir

A két gyógyszerből, a naponta egyszer adott 50 mg-os dolutegravir filmtablettából és a naponta egyszer adott 300 mg lamivudinnal álló adagolási rendet két nagy, randomizált és vak elrendezésű klinikai vizsgálatban, a GEMINI 1-ben és a GEMINI 2-ben tanulmányozták (lásd 5.1 pont). Ez az adagolási rend csak olyan HIV-1 fertőzés kezelésére alkalmas, ahol nem áll fenn ismert vagy gyanított rezisztencia az integrázgátlók csoportjával vagy a lamivudinnal szemben.

Segédanyagok

A Tivicay kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a dolutegravir farmakokinetikájára

Az integrázgátló gyógyszer-csoporttal szembeni rezisztencia esetén kerülni kell minden olyan tényezőt, amely csökkenti a dolutegravir-expozíciót.

A dolutegravir főként az UGT1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp és BCRP szubsztrátja is; ezért azok a gyógyszerek, amelyek ezen enzimeket indukálják, csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és a dolutegravir terápiás hatását (lásd 3. táblázat). A dolutegravir és az ezeket az enzimeket gátló egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása növelheti a dolutegravir plazmakoncentrációját (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir abszorpcióját egyes savlekötő gyógyszerek csökkentik (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a dolutegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, ami a CYP3A4-aktivitás egy tesztvegyülete. Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, CYP2C9 és Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

In vitro a dolutegravir gátolja a renális szerves kationtranszporter 2-t (OCT2), és a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1-et. *In vivo* a kreatinin clearance 10–14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE-1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegeken. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től és/vagy a MATE-1-től (pl. fampridin [dalfampridin néven is ismert], metformin) (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir *in vitro* gátolta a vese felvevő transzportereit, a szerves anion-transzportereket (OAT1-et) és az OAT3-at. Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

Kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások a 3. táblázatban kerülnek felsorolásra.

Kölcsönhatás-táblázat

A dolutegravir és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai a 3. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlansága „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”).

3. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HIV-1 antivirális gyógyszerek		
<i>Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott felnőtt dózist hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegeknél a dolutegravir nem használható együtt etravirinnel atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir vagy lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása nélkül (lásd még alább a táblázatban).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisát efavirenz egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoport elleni rezisztencia esetén olyan alternatív kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzak efavirenzet (lásd 4.4 pont).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; hasonló expozíció-csökkenés várható az indukció következtében, mint amit az efavirenzzel figyeltek meg.)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisát nevirapin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoport elleni rezisztencia esetén olyan alternatív kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzak nevirapint (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges. Atazanavirral való kombinációban a Tivicay nem adható napi kétszer 30 mg-nál nagyobb dózisban a vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges. Atazanavirral való kombinációban a Tivicay nem adható napi kétszer 30 mg-nál nagyobb dózisban a vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózist tipranavir/ritonavir egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell alkalmazni. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).
Fozamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia hiánya esetén nem szükséges dózismódosítás. Ha integrázgátló csoport elleni rezisztencia áll fenn, olyan kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzák fozamprenavir/ritonavir kombinációt.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb antivirális gyógyszerek		
Daklatazvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb gyógyszerek		
<i>Káliumcsatorna-blokkolók</i>		
Fampridin (dalfampridin néven is ismert)	Fampridin ↑	A dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás potenciálisan görcsrohamokat okozhat az OCT2 transzporter gátlása miatt megemelkedő fampridin plazmakoncentráció következtében, az egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A fampridin dolutegravirral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt.
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózist karbamazepin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegek esetében a karbamazepin helyett alternatív gyógyszert kell választani.
Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózist e metabolikus induktorok egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegek esetében lehetőség szerint olyan alternatív kombinációkat kell alkalmazni, amelyek nem tartalmazzák ezeket a metabolikus induktorokat.

Azol típusú gombaellenes gyógyszerek		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges. A többi CYP3A4-gátló adatai alapján jelentős emelkedés nem várható.
Gyógynövény-készítmények		
Közönséges orbáncfű	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnel megfigyelthez hasonló csökkenés várható.	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisát orbáncfű egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló-rezisztens betegeknél lehetőség szerint olyan alternatív kombinációkat kell alkalmazni, amelyek nem tartalmaznak orbáncfűvet.
Savlekötők és étrendkiegészítők		
Magnézium/ alumínium-tartalmú savlekötők	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A magnézium/alumínium-tartalmú savlekötők a dolutegravirtól időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával előtte vagy 6 órával utána).
Kalciumpótló készítmények (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	- Étkezés közben bevehető egyidejűleg a Tivicay és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények. - Ha a Tivicay éhgyomorra kerül bevételre az ilyen készítményeket legalább 2 órával a Tivicay bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt kell bevenni. A hivatkozott dolutegravir-expozíció csökkenéseket a dolutegravir és ezen készítmények éhgyomorra történő bevételekor figyelték meg. Teli gyomor esetén a kalcium vagy vaspótlókkal történt egyidejű bevétel esetén az expozíció változását a táplálékhatás módosította, ennek hatására az expozíció hasonló volt, mint a dolutegravir éhgyomorra történő bevételekor észlelt.
Vaspótló készítmények (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
Multivitaminok (kalciumot, vasat és magnéziumot tartalmazó készítmények) (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
Kortikoszteroidok		
Prednizon	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.

<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin	Metformin ↑ Ha naponta egyszer 50 mg-os dolutegravir filmtablettával együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg-os dolutegravir filmtablettával együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin dózisának csökkentése a dolutegravirral történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin dózisának csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium elleni gyógyszerek</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt dózisát rifampicin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer kell adagolni, ha nem áll fenn integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia. Gyermekek esetében a testtömeg alapján megállapított napi egyszeri dózist naponta kétszer kell adagolni. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norelgesztromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiai hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculus stimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása dolutegravirral való együttes alkalmazás esetén.
<i>Fájdalomcsillapítók</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1%	Egyik hatóanyag dózisának módosítása sem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Tivicay klinikailag indokolt esetben alkalmazható terhesség alatt.

A terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt sem malformatív, sem föto/neonatalis toxicitást.

Két nagy, Botswana-ban (Tsepamo) és Szváziföldön végzett, terhességi kimenetelre vonatkozó surveillance vizsgálatból származó adatok (több mint 14 000 terhességi kimenetel), valamint egyéb források sem utalnak, a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatának növekedésére a dolutegravir-expozíciót követően.

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlag populációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1%).

A Tsepamo-vizsgálat adatai nem mutatnak szignifikáns különbséget a velőcsőzáródási rendellenességek prevalenciájában (0,11%) a fogantatáskor dolutegravir-kezelésben részesült (több mint 9400 expozíció), a fogantatáskor dolutegravirt nem tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesült (0,11%), és a nem HIV-fertőzött (0,07%) anyák csecsemői között.

A Szváziföldön végzett vizsgálat adatai szerint a velőcsőzáródási rendellenességek prevalenciája (0,08%) azonos volt a fogantatáskor dolutegravir-kezelésben részesült (több mint 4800 expozíció), és a nem HIV-fertőzött (0,08%) anyák csecsemői között.

Az antiretrovirális kezelés terhességi regiszter (APR) több mint 1000 olyan terhességre vonatkozó adatai, ahol az első trimeszterben dolutegravirt alkalmaztak, nem utalnak a súlyos fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára, az általános populációhoz vagy a HIV fertőzött nőkhöz képest.

Az állatokon végzett reprodukív toxikológiai vizsgálatok során nem állapítottak meg káros fejlődési eredményeket, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd 5.3 pont).

A dolutegravir embernél átjut a placentán. HIV-fertőzött terhes nőknél a dolutegravir-koncentráció medián értéke kb. 1,3-szer magasabb volt a köldökzsinórban, mint az anyai perifériás plazmában.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre gyakorolt hatásairól.

Szoptatás

A dolutegravir kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe (az anyatejben és az anyai plazmában mért dolutegravir-koncentráció aránya (medián érték) 0,033). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásáról.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir férfiak, illetve nők termékenységeire gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a dolutegravirnak nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységeire (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek a dolutegravir alkalmazása során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a dolutegravir mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtt betegeknél észlelt legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, amely bőrkiütést és a májra gyakorolt súlyos hatásokat foglalt magában (lásd 4.4 pont). A kezelés során leggyakrabban észlelt mellékhatás az émelygés (13%), a hasmenés (18%) és a fejfájás (13%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A legalább lehetségesen összefüggő a dolutegravirral kapcsolatosnak tekintett mellékhatások szervezet, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: Mellékhatások

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Immunrekonstitúció szindróma (lásd 4.4 pont)**
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Insomnia
	Gyakori	Kóros álmok
	Gyakori	Depresszió
	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Pánikroham
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok*, öngyilkossági kísérlet* *különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
	Ritka	Befejezett öngyilkosság *különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Nagyon gyakori	Hasmenés
	Gyakori	Hányás
	Gyakori	Flatulencia
	Gyakori	Fájdalom a has felső részében
	Gyakori	Hasi fájdalom
	Gyakori	Hasi diszkomfort érzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Glutámát-piruvát-transzamináz (GPT)- és/vagy glutámát-oxálacetát-transzamináz (GOT)-szint emelkedése
	Nem gyakori	Hepatitis
	Ritka	Akut májelégtelenség, emelkedett bilirubinszint***
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés
	Gyakori	Pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Arthralgia
	Nem gyakori	Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Kreatin-foszfokináz (CPK)-szint emelkedése, testtömeg-növekedés

**lásd alább a “Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részt.

***megemelkedett transzamináz-szintekkel társulva.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

A dolutegravir-kezelés első heteiben előfordult a szérum kreatininszint emelkedése, amely 48 héten át stabil maradt. 48 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 9,96 mikromol/l átlagos változást figyeltek meg. A kreatininszint emelkedései a különféle alap kezelési rendek esetében hasonlóak voltak. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

A III. fázisú vizsgálatokba bevonhatók voltak hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegek, feltéve, hogy kiindulási máj biokémiai vizsgálati eredményeik nem haladták meg a normálérték felső határának (ULN) 5-szörösét. Összességében a hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B- vagy C-társfertőzésben nem szenvedőknél megfigyelthez, bár a GOT- és a GPT-rendellenességek aránya minden kezelési csoportban magasabb volt a hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedők alcsoportjában. Egyes hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél a máj biokémiai paraméterek emelkedett értékeit figyelték meg a dolutegravir-kezelés kezdetén, összhangban az immunrekonstitúciós szindrómával, különösen azoknál, akiknél abbahagyták a hepatitis B elleni kezelést (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányos állapotban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elkezdésekor gyulladásos reakció jelentkezhet a normálisan tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekre is. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A folyamatban lévő P1093 (ING112578) és ODYSSEY (201296) vizsgálatokban résztvevő, a filmtabletta vagy a diszpergálódó tablettát ajánlott dózist naponta egyszer kapó 172 csecsemő, gyermek és serdülőkorú (4 hetes korú vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, és legalább 3 kg testtömegű) betegre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján – a felnőtt populációban észlelt mellékhatásokon túl – nem jelentkezett más típusú mellékhatás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelenleg korlátozottan áll rendelkezésre tapasztalat a dolutegravir túlادagolásával kapcsolatban.

Az egyszeri nagyobb adagokkal (legfeljebb 250 mg egészséges személyeknek, filmtabletta formájában) kapcsolatos korlátozott tapasztalatok nem mutattak semmilyen specifikus tüneteket, illetve jeleket azokon túl, amelyek mellékhatásként felsorolásra kerültek.

A túlادagolás további kezelését a klinikai indokoltság, illetve az országos toxikológiai központ ajánlása alapján kell végezni, ahol ilyen rendelkezésre áll. A dolutegravir túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni. Mivel a dolutegravir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek. ATC-kód: J05AJ03

Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja, és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav- (DNS) integrációjának száltranszfer lépését, ami nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

Farmakodinámiás hatások

Antivirális aktivitás sejtkultúrában

A dolutegravir IC_{50} értéke 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, PBMC felhasználásával, majd MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7-2 nM között mozgott. Hasonló IC_{50} értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC_{50} átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC_{50} átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09-0,61) volt.

Vírusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban

In vitro nem észleltek antagonistá hatásokat a dolutegravir és más vizsgált antiretrovirális szerek (sztavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok és raltegravir) esetében. Ezen felül nem tapasztaltak antagonistá hatást a dolutegravir és az adefovir esetében, továbbá a ribavirinnek sem volt észlelhető hatása a dolutegravir aktivitására.

A humán szérum hatása

100%-os humán szérumban az átlagos fehérjehajtogatottság-változás 75-szörös volt, amely 0,064 mikrogramm/ml IC_{90} értéket eredményezett.

Rezisztencia

In vitro rezisztencia

In vitro passzázs-sorozatot alkalmaztak a rezisztencia kialakulásának tanulmányozására. Amikor HIV-1 IIIB laboratóriumi törzseket használtak passzázsra 112 napon keresztül, a szelektálódott mutációk lassan jelentek meg, szubsztitúciókkal az S153Y és F pozíciókban, amelyek 4-es (tartomány: 2–4) érzékenységi szintű legnagyobb hajtogatottsági változást eredményeztek. Ezek a mutációk nem szelektálódtak ki dolutegravirral kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban. NL432 törzset használva E92Q (3-szoros változás – FC 3) és G193E (FC 3 is) mutációk szelektálódtak ki. E92Q mutáció szelektálódott ki előzetesen kialakult raltegravir elleni rezisztenciával rendelkező, dolutegravirral kezelt betegekben (másodlagos mutációként besorolva a dolutegravirra).

További szelekciós kísérletekben, amelyekben B-altípusba tartozó klinikai izolátumokat használtak, R263K mutációt észleltek mind az öt izolátumban (a 20. héttől kezdve). A C (n = 2) és A/G (n = 2) izolátumok esetében az R263K integráz szubsztitúció egy izolátumban, míg a G118R két izolátumban szelektálódott ki. R263K szubsztitúciót jelentettek két ART-kezelésben már részesült, de INI-vel még nem kezelt betegnél (B- és C-alcsoport) a klinikai programban, de ennek nem volt hatása *in vitro* a dolutegravir iránti érzékenységre. A G118R csökkent a dolutegravir iránti érzékenységet a helyspecifikus (FC 10) mutánsokban, de nem észlelték a III. fázisú programban dolutegravirt szedő betegeknél.

A raltegravir/elvitegravir primer mutációk (Q148H/RK, N155H, Y143R/H/C, E92Q és T661) egyedi mutációként nem befolyásolják dolutegravirral szembeni *in vitro* érzékenységet. Amikor integrázgátlóval összefüggő másodlagos mutációként besorolt mutációkat (a raltegravir/elvitegravir kombinációra) adtak ezekhez a primer mutációkhoz helyspecifikus mutánsokkal végzett kísérletekben, a dolutegravir iránti érzékenység továbbra is változatlan maradt (FC<2 vs vad típusú vírus), kivéve a Q148-mutációk esetét, ahol 5-10-szer, vagy ennél még nagyobb FC-t észleltek bizonyos másodlagos mutációkkal kombinálva. A Q148-mutációk (H/R/K) hatását is verifikálták a helyspecifikus mutánsokkal végzett passzázs kísérletekben. Az NL432 törzsszel végzett passzázs-sorozatban, amelyet N155H, illetve E92Q helyspecifikus mutánsokkal kezdtek, nem tapasztaltak további szelekciót a rezisztenciára (az FC változatlanul 1 körül maradt). Ezzel szemben, Q148H (FC 1) mutációt hordozó mutánsokkal kezdve különféle másodlagos mutációkat figyeltek meg, ennek következtében 10 fölé emelkedő FC értékekkel.

A klinikailag releváns fenotípus határértéket (FC vs. vad típusú vírus) nem határozták meg; a genotípusos rezisztencia jobb előrejelzője volt a kimenetelnek.

Előzetesen raltegravir-kezelésben részesült betegekből származó 705 raltegravirral szemben rezisztens izolátumot elemeztek a dolutegravirral szembeni érzékenységre. A dolutegravir FC értéke 10 vagy kevesebb volt a 705 klinikai izolátum 94%-ánál.

In vivo rezisztencia

II.b és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt+2 NRTI-t kapó betegekben nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszer csoporttal vagy az NRTI gyógyszer csoporttal szemben (n = 1118, 48–96 hetes követési idő). A GEMINI vizsgálatokban résztvevő, korábban kezeletlen, 144 héten át dolutegravirt + lamivudint kapó betegeknél (n = 716) nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz, illetve az NRTI csoportba tartozó hatóanyagokkal szemben.

A már korábban több sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknél (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 354 dolutegravir és egy, a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alapterápia kombinációjával kezelt betegből 4 esetben (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnél alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-as maximális FC értékkel és egy betegnek voltak korábbról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már állt integráz-kezelés alatt vagy transzmisszió útján integrázgátló rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kiszelektálódott (lásd fent).

Az integráz osztályra kialakult rezisztencia (VIKING-3 vizsgálat) fennállása esetén az alábbi mutációk szelektálódtak ki 32 olyan betegnél, akiknél a vizsgálati protokollban meghatározott virológiai kudarc (PDVF) állt fenn a 24 héttel bezárólag a hozzájuk kapcsolódó genotípusokkal (mindegyikük naponta kétszer 50 mg dózisú dolutegravir filmtablettát és optimalizált alap gyógyszeres kezelést kaptak): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) és E157E/Q (n = 1). A kezelésre kialakuló integrázgátló rezisztencia jellemzően azoknál a betegeknél alakult ki, akiknél előzőleg fennálló Q148-mutációt mutattak ki (a kiindulási időpontban vagy historikusan). Öt további vizsgálati alanyánál észleltek PDVF-et a 24. és a 48. hét között, és közülük kettőnél kezelés közben kialakuló mutációkat figyeltek meg. A kezelés közben kialakult mutációk, illetve mutációk keveréke az L74I (n = 1) és az N155H (n = 2) volt.

A VIKING-4 vizsgálatban a dolutegravirt (és az optimalizált háttérterápiát) vizsgálták integrázgátlóval szemben primer genotípus rezisztenciát mutató 30 betegnél a szűrés (Screening) során. A kezelés közben kialakult és megfigyelt mutációk összhangban voltak azokkal, mint amiket a VIKING-3 vizsgálatban észleltek.

A már korábban több sikertelen terápiában részesült, de integrázgátló gyógyszer csoporttal még nem kezelt gyermek- és serdülőkorú betegek esetében G118R integrázgátló szubsztitúciót figyeltek meg a vizsgáló által választott alap kezelési renddel kombinációban alkalmazott dolutegravirral kezelt 159 beteg közül 5-nél. Ezen öt beteg közül 4-nél a következő, integrázal kapcsolatos további szubsztitúciókat figyelték meg: L74M, E138E/K, E92E/Q és T66I. Az 5 résztvevő közül, akiknél megjelent a G118R szubsztitúció, négy esetben álltak rendelkezésre fenotípusra vonatkozó adatok. A dolutegravir FC-értéke (FC, *fold change*, a változás mértéke a vad típusú vírushoz képest) ezen négy résztvevő esetében 6-szoros és 25-szörös között volt.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

Nem tapasztaltak releváns hatásokat a QTc-szakaszra a klinikai adatot kb. háromszorosan meghaladó adagoknál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Előzetesen kezelésben nem részesült betegek

A dolutegravir hatásossága HIV-fertőzött, előzetesen kezelésben nem részesült betegeknél két randomizált, nemzetközi, kettősvak, aktív-kontrollos vizsgálat, a SPRING-2 (ING113086) és a SINGLE (ING114467) 96 hetes adatainak elemzésén alapul. Ezt alátámasztják egy nyílt elrendezésű, randomizált és aktív-kontrollos vizsgálat, a FLAMINGO (ING114915) 96 hetes adatai, valamint további, 144 hétig terjedő adatok a SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszából. A dolutegravir lamivudinnal kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát felnőtteknél a GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) nevű, két egyforma, 148 hetes, randomizált, multicentrikus, kettős vak, non-inferioritási vizsgálatból származó, 144 hetes elsődleges végpont adatok támogatják.

A SPRING-2 vizsgálatban 822 felnőtt beteget randomizáltak és kezeltek legalább egy adaggal az alábbiak közül: naponta egyszer 50 mg dolutegravir filmtabletta, vagy naponta kétszer 400 mg raltegravir (RAL); mindkettőt vagy ABC/3TC-vel vagy TDF/FTC-vel kombináltan alkalmazva. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 36 év volt, közülük a nőbetegek aránya 14%, a nem fehérbőrűeké 15% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 11%-uk szenvedett és 2%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A SINGLE vizsgálatban 833 beteget randomizáltak és kezeltek legalább egy adaggal az alábbiak közül: naponta egyszer 50 mg-os dolutegravir filmtabletta fix adagos abakavir-lamivudin kombinációval (dolutegravir + ABC/3TC), vagy fix adagos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) kombinációval. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 35 év volt, közülük a nőbetegek aránya 16%, a nem fehérbőrűeké 32% volt, hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben 7%-uk szenvedett és 4%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A SPRING-2 és a SINGLE klinikai vizsgálatok elsődleges végpontjait és egyéb 48 hetes kimeneteleit (köztük a kiindulási kulcs-kovariánsokkal) az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: Terápiás válaszok a SPRING-2 és a SINGLE vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus, <50 kópia/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg naponta kétszer + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC naponta egyszer N = 414	EFV/TDF/FTC naponta egyszer N = 419
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	88%	85%	88%	81%
Kezelési különbség*	2,5% (95%-os CI: -2,2%; 7,1%)		7,4% (95%-os CI: 2,5%; 12,3%)	
Virologiai válasz hiánya†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban				
Kiindulási vírusterhelés (kópia/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%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 - <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 alap gyógyszeres kezelés				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Nem				

Férfi	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nő	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rassz				
Fehérbőrű	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Életkor (év)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Medián CD4-sejtszám változás a kiindulási értékhez viszonyítva	230	230	246†	187‡
* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. † Magában foglal olyan betegeket, akik BR-t váltottak egy új gyógyszeres csoportra vagy a protokollban meg nem engedett BR-re a hatásosság hiánya miatt a 48. hét előtt (csak SPRING-2), olyan betegeket, akik a 48. hét előtt abbahagyták a kezelést vagy a hatásosság hiánya, vagy annak csökkenése miatt, illetve olyan betegeket, akiknél ≥50 kópiás szintet mértek a 48 hetes időszakban. ‡ A korrigált kezelési különbség statisztikailag szignifikáns volt (p<0,001)				

A SPRING-2 vizsgálatban a 48. héten a dolutegravir nem adott rosszabb eredményt a raltegravirnál, továbbá a SINGLE vizsgálatban a dolutegravir + ABC/3TC kombináció jobbnak bizonyult, mint az efavirenz/TDF/FTC (p=0,003) (lásd fent az 5. táblázatot). A SINGLE vizsgálatban a víruszsuppresszióhoz szükséges időtartam medián értéke a dolutegravirral kezelt betegeknél rövidebb volt (28 vs. 84 nap, (p<0,0001), analízisre prespecifikált és multiplicitásra korrigált érték).

A 96. héten az eredmények konzisztensek voltak a 48. heti eredményekkel. A SPRING-2 vizsgálatban a dolutegravir továbbra sem adott rosszabb eredményt, mint a raltegravir (víruszsuppresszió a betegek 81%-ánál vs. 76%-ánál), és a CD4-szám változás medián értéke 276 vs. 264 sejt/mm³ volt. A SINGLE vizsgálatban a dolutegravir + ABC/3TC továbbra is jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC (víruszsuppresszió 80% vs. 72%, kezelési különbség 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006), a CD4-szám változás korrigált átlagértéke 325 vs. 281 sejt/mm³ volt. A SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszának 144. hetében a víruszsuppresszió továbbra is fennállt, a dolutegravir+ABC/3TC kar eredménye (71%) jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC karon megfigyelt (63%). A két kezelés eredményessége között 8,3% (2,0; 14,6) volt a különbség.

A FLAMINGO (ING114915) nyílt elrendezésű, randomizált és aktív kontrollos vizsgálatban 484, HIV-1-fertőzött, antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt kapott naponta egyszer 50 mg-os dolutegravir filmtablettát (n = 242) vagy naponta egyszer 800 mg/1000 mg darunavir/ritonavirt (DRV/r) (n = 242), amely mellett vagy ABC/3TC-t, vagy TDF/FTC-t is szedtek. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 34 év volt; 15%-uk nő, 28%-uk nem fehérbőrű volt, 10%-uk hepatitis B-ben és/vagy hepatitis C-ben is szenvedett, továbbá 3%-uknál állt fenn C stádiumú CDC. A két csoportban ezek a jellemzők hasonlóak voltak. A 48. héten a virológiai szuppresszió (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a dolutegravir csoportban nagyobb volt (90%), mint a DRV/r csoportban (83%). A korrigált különbség aránya és a 95%-os CI 7,1% (0,9; 13,2) volt (p=0,025). A 96. héten a víruszsuppresszió a dolutegravir csoportban (80%) jobb volt, mint a DRV/r csoportban (68%) (korrigált kezelési különbség [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95%-os CI: [4,7; 20,2]).

A GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) nevű egyforma, 148 hetes, randomizált, kettős vak vizsgálatban 1433, felnőtt HIV-1-fertőzött, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült beteget randomizáltak egy naponta egyszer 50 mg-os dolutegravir filmtabletta plusz 300 mg lamivudin két gyógyszeres adagolási rend szerint, illetve egy naponta egyszer 50 mg-os dolutegravir filmtablettát fix dóziséis TDF/FTC kombinációval együtt alkalmazott három gyógyszeres adagolási rend szerint kezelt csoportba. A betegeket 1000 kópia/ml – ≤ 500 000 kópia/ml plazma HIV-1 RNS szűrővizsgálati értékkel válogatták be a vizsgálatba. A kiindulási időpontban, az összesített elemzésben a betegek medián életkora 33 év volt, 15%-uk volt nő, 31% nem fehér bőrű, 6%-uk esetében állt fenn hepatitis C társfertőzés és 9%-uk volt CDC 3 stádiumban. A betegek kb. egyharmadának volt nem B típusú HIV-fertőzése. Ezek a jellemzők hasonló arányban fordultak elő az egyes kezelési csoportokban. A víruszsuppresszió (< 50 kópia/ml HIV-1

RNS) a 48. héten a dolutegravir plusz lamivudin csoportban nem volt rosszabb (non-inferior), mint a dolutegravir plusz TDF/FTC csoportban, amint azt a 6. táblázat mutatja. Az összesített elemzés eredményei összhangban voltak az egyes vizsgálatok eredményeivel, amelyek teljesítették az elsődleges végpontot (a 48. héten <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek arányának különbsége a Snapshot algoritmus alapján). A korrigált különbség -2,6% (95%-os CI: -6,7; 1,5) volt a GEMINI-1, és -0,7% (95%-os CI: -4,3; 2,9) a GEMINI-2 esetében, előzetesen meghatározott 10%-os non-inferioritási küszöbértékkel.

6. táblázat: Terápiás válasz (< 50 kópia/ml, snapshot) a GEMINI 1+2 vizsgálatban, 48. heti összesített adatok alapján

	dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Összes beteg	655/716 (91)	669/717 (93)
	korrigált különbség -1,7% (95%-os CI: -4,4; 1,1) ^a	
Kiindulási HIV-1 RNS-érték szerinti lebontás		
≤100 000 kópia/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 kópia/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
CD4+ szám szerinti lebontás		
≤200 sejt/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 sejt/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1 altípus szerinti lebontás		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Nem B	231/249 (93)	217/229 (95)
Virologiai visszaesés (rebound) a 48. hétig ^b	6 (<1)	4 (<1)
A CD4 szám változásának átlagértéke a kiindulási időponttól a 48. héten (kópia/mm ³)	224	217

^a kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva: plazma HIV-1 RNS (≤100 000 kópia/ml vs. >100 000 kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤200 sejt/mm³ vs. >200 sejt/mm³).

^b Igazolt, ≥200 kópia/ml plazma HIV-1 RNS-értékek előzetes, igazolt <200 kópia/ml mértékű szuppressziót követően

A Gemini vizsgálatok 96. és 144. hetében, a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa az <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek arányának korrigált kezelési különbsége (Snapshot) tekintetében magasabb volt a -10%-os non-inferioritási tartománynál, mind az egyes vizsgálatokban, mind a vizsgálatok összesített adatai esetében, lásd a 7. táblázatot.

7. táblázat: Terápiás válasz (Snapshot algoritmus alapján) a GEMINI 1+2 vizsgálatban, 96. és 144. héten

	GEMINI-1 és GEMINI-2 összesített adatok*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96.hét		144.hét	
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	86%	90%	82%	84%
Kezelési különbség[†] (95%-os konfidenciaintervallum)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Virológiai válasz hiánya	3%	2%	3%	3%
Okok Adatok az ablaktartományban és ≥ 50 kópia/ml	<1%	<1%	<1%	<1%

A vizsgálat abbahagyása a hatásosság hiánya miatt	1%	<1%	1%	<1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okok miatt és ≥ 50 kópia/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Változás az ART-ben	<1%	<1%	<1%	<1%
A virológiai válasz hiánya a 96. és 144. hetes ablaktartományban	11%	9%	15%	14%
Okok				
A vizsgálat megszakítása mellékhatás vagy halálozás miatt	3%	3%	4%	4%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okok miatt	8%	5%	11%	9%
Az utánkövetésből való kimaradás	3%	1%	3%	3%
Beleegyezés visszavonása	3%	2%	4%	3%
A protokolltól való eltérés	1%	1%	2%	1%
Kezelőorvosi döntés	1%	<1%	2%	1%
Hiányzó adat az ablaktartományban de a vizsgálatban maradv	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=dolutegravir * Az összesített elemzés eredményei összhangban voltak az egyedi vizsgálatokban megfigyelvekkel. † A CMH szerint stratifikált elemzés alapján, az alábbi kiindulási stratifikációs faktorokkal korrigálva: plazma HIV-1 RNS ($\leq 100\,000$ kópia/ml vs. $> 100\,000$ kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤ 200 sejt/mm ³ vs. > 200 sejt/mm ³). Az összesített elemzés szintén stratifikálva volt vizsgálatonként. Az értékelés 10%-os non-inferioritási határérték alkalmazásával történt. N = Betegszám az egyes kezelési csoportokban.				

A CD4+ T-sejtszám emelkedésének átlagértéke a 144. héten 302 sejt/mm³ volt a dolutegravir plusz lamivudin-karon és 300 sejt/mm³ a dolutegravir plusz tenofovir/emtricitabin-karon.

Kezelés során kialakuló rezisztencia a sikertelen kezelésen átesett, korábban kezeletlen betegeknel

A SPRING-2 és a FLAMINGO vizsgálat 96 hete, valamint a SINGLE vizsgálat 144 hete alatt a dolutegravirt szedő kezelési karokban egyetlen, kezelés során kialakuló primer rezisztencia esetet sem észleltek az integráz-, illetve az NRTI-gyógyszercsoportban. Ami a komparátorokat szedő vizsgálati karokat illeti, a FLAMINGO vizsgálatban ugyanígy nem fordult elő kezelés során kialakuló rezisztencia a darunavir/ritonavirt szedő betegeknel. A SPRING-2 vizsgálatban a RAL-karon négy betegnél alakult ki terápiás kudarc major NRTI-mutációkkal, és egynél raltegravir rezisztenciával. A SINGLE vizsgálatban az EFV/TDF/FTC-karon hat betegnél alakult ki terápiás kudarc NNRTI-rezisztenciával társult mutációkkal, és egy esetben keletkezett halmozott NRTI mutáció. A GEMINI-1 és a GEMINI-2 vizsgálatban 144 héten át nem észlelték rezisztencia esetek kialakulását az integráz-, illetve az NRTI gyógyszercsoporttal szemben, sem a dolutegravir+3TC-, sem pedig a komparátor dolutegravir+TDF/FTC-karon.

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoportba tartozó gyógyszerrel még nem kezelt betegek

A nemzetközi, multicentrumos, kettősvak SAILING vizsgálatban (ING111762) 719 HIV-1-fertőzött, korábban már antiretrovirális kezelésben (ART) részesült felnőttet randomizáltak, akik vagy napi egyszer 50 mg dolutegravir filmtablettát, vagy napi kétszer 400 mg raltegravirt és a vizsgálatban résztvevő orvos által választott, legfeljebb 2 gyógyszert (köztük legalább egy teljesen hatásos szert) tartalmazó alapterápiát kaptak. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 43 év volt, közülük a nőbetegek aránya 32%, a nem fehérbőrűeké 50% volt, hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben 16%-uk szenvedett és 46%-uk tartozott a CDC C osztályba. Mindegyik betegnél legalább két ART-gyógyszercsoport-rezisztencia állt fenn, és a vizsgálati alanyok 49%-ánál legalább 3 ART-gyógyszercsoport elleni rezisztencia állt fenn a kiindulási időpontban.

A SAILING vizsgálat 48 hetes kimeneteleit (köztük a kiindulási kulcs-kovariánsokkal) a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Terápiás válaszok a SAILING vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus, < 50 kópia/ml)

	dolutegravir 50 mg naponta egyszer + BR N = 354§	RAL 400 mg naponta kétszer + BR N = 361§
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	71%	64%
Korrigált kezelési különbség	7,4% (95%-os CI: 0,7%; 14,2%)	
Virologiai válasz hiánya	20%	28%
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
Kiindulási vírusterhelés (kópia/ml)		
≤50 000 kópia/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 kópia/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 – <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 – <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Alapkezelés		
Genotípusos érzékenységi pontszám* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotípusos érzékenységi pontszám * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV alkalmazása az alapkezelésben		
DRV nem került alkalmazásra	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV alkalmazása primer PI mutációban	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV alkalmazása primer PI mutáció nélkül	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Nemek szerinti lebontás		
Férfi	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Nő	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasszok szerinti lebontás		
Fehér bőrű	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Életkor szerinti lebontás (év)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV alcsoportok szerinti lebontás		
B-klád	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C-klád	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Egyéb†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Átlagos CD4+ T sejt szám változás (sejt/mm ³)	162	153
‡ A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. § 4 beteget zártak ki a hatásossági elemzésből egy vizsgálati helyen az adagintegritás miatt. * A genotípusos érzékenységi pontszám (GSS) definíciója: azon ART-k összesített száma a BR-ben, amelyekre a beteg vírus izolátumai érzékenységet mutattak a kiindulási időpontban, genotípusos rezisztencia vizsgálatokban. † Az egyéb kládok közé az alábbiak tartoztak: Komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), összes egyéb <10.		

A SAILING vizsgálatban a virológiai szuppresszió (HIV RNS < 50 kópia/ml) a 48. héten a Tivicay vizsgálati karban (71%) statisztikailag jobb volt (p=0,03), mint a raltegravir vizsgálati karban (64%).

A Tivicay-t szedők körében statisztikailag kevesebb betegnél (4/354, 1%) volt sikertelen a terápia, kezelés közben létrejött integráz-rezisztenciával, mint a raltegravirt szedőknél (17/361) (p=0,003) (részletekért lásd fentebb az „In vivo rezisztencia” című részt).

Előzetesen egy integrázgátlót (és integrázgátló csoport elleni rezisztenciát) is magában foglaló sikertelen terápián átesett betegek

A multicentrumos, nyílt elrendezésű, egykaros VIKING-3 vizsgálatban (ING112574) HIV-1-fertőzött, ART-kezelésben már részesült, virológiai kudarcon átesett és jelenlegi vagy korábbi, igazolt raltegravir és/vagy elvitegravir-rezisztenciát mutató betegek részesültek naponta kétszer 50 mg-os Tivicay filmtabletta-kezelésben a jelenlegi, sikertelen alapkezelés mellett 7 napon át, de a 8. naptól optimalizált alap-ART-t kapva. A vizsgálatba 183 beteget vontak be, akik közül 133-nál észleltek INI-rezisztenciát a szűrővizsgálat során, míg 50 esetben csak korábbi (vagyis nem a szűrővizsgálat idejére vonatkozó) rezisztenciára utaló bizonyítékot állapítottak meg. A raltegravir/elvitegravir a jelenlegi sikertelen kezelés része volt a 183-ból 98 betegnél (míg másoknál korábbi sikertelen kezelésnek volt része). A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 48 év volt, közülük a nőbetegek aránya 23%, a nem fehérbőrűeké 29% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 20%-uk szenvedett. A kiindulási időpontban a CD4+ sejtszám medián értéke 140 sejt/mm³, az előző ART medián időtartama pedig 14 év volt, és a betegek 56%-a tartozott a CDC C osztályba. A betegek a kiindulási időpontban többszörös ART-gyógyszercsoport rezisztenciát mutattak: 79%-uknál állt fenn ≥ 2 NRTI, 75%-uknál ≥ 1 NNRTI és 71%-uknál ≥ 2 PI major mutáció; 62%-uknál pedig non-R5 vírust mutattak ki.

A HIV RNS-szint kiindulástól számított 8. napon mért átlagos változása (elsődleges végpont) -1,4 log₁₀ kópia/ml (95%-os CI: -1,3; -1,5 log₁₀, p<0,001) volt. A terápiás válasz, amint a 9. táblázat mutatja, összefüggésben volt az INI mutációs úttal.

9. táblázat: Virológiai válasz (8. nap), 7 napos funkcionális monoterápia után olyan betegeknél, akiknél a RAL/EVG a jelenlegi sikertelen adagolási rend része. VIKING-3 vizsgálat

Kiindulási paraméterek	Naponta 2× 50 mg dolutegravir N = 88*		
	n	A plazma HIV-1 RNS log ₁₀ kópia/ml átlagértéke (SD)	Medián érték
Származtatott IN mutációs csoport a kiindulási időpontban folyamatban lévő RAL/EVG kezeléssel			
Primer mutáció, kivéve a Q148H/K/R ^a -t	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 másodlagos mutációk ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 másodlagos mutációk ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*A RAL/EVG-t a jelenlegi sikertelen adagolási rend részeként szedő 98 beteg közül 88-nál álltak fenn észlelhető primer INI mutációk a kiindulási időpontban és egy 8. napon mért plazma HIV-1 RNS értékelési eredményben			
^a Az N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q elsődleges integrázgátló-rezisztens mutációkat foglalja magában.			
^b G140A/C/S-ból, E138A/K/T-ből és L74I-ből származó másodlagos mutációk.			

A kiindulási időpontban primer mutációval nem rendelkező betegeknél (N = 60) (pl. a RAL/EVG nem része a jelenlegi sikertelen terápiának) a 8. napon 1,63 log₁₀-es csökkenést figyeltek meg a vírusterhelésben.

A funkcionális monoterápia szakasza után az alanyoknál alkalom volt az alapkezelésük újra-optimalizálására, ahol ez lehetséges volt. A 24 hetes kezelés során megfigyelt összesített válaszarány (69%; 126/183) általában fennmaradt 48 héten keresztül, és 183 beteg közül 116-nál (63%) észleltek <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szintet (ITT-E Snapshot algoritmus). Miután kizárták az értékelésből azokat a betegeket, akik a kezelést hatástalanság miatt hagyták abba, továbbá azokat, akik jelentős módon eltértek a protokolltól (nem megfelelő dolutegravir-adagolás, tiltott gyógyszerek egyidejű alkalmazása), vagyis a „Virológiai kimenetel (virological outcome – VO) populációban”, a vonatkozó válaszarány 75% (120/161) volt a 24. héten és 69% (111/160) a 48. héten.

A válaszarány alacsonyabb volt, ha a Q148 mutáció jelen volt a kiindulási időpontban, és különösen akkor, ha ≥ 2 másodlagos mutáció állt fenn (lásd 10. táblázat). Az optimalizált alapkezelés (*optimized baseline regimen*, OBR) összesített érzékenységi pontszáma (*overall susceptibility score*, OSS) nem mutatott összefüggést sem a 24. heti, sem a 48. heti válasszal.

10. táblázat: Válaszarányok a rezisztencia szerinti lebontásban, a VIKING-3 VO populációban (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, Snapshot algoritmus)

	24. hét (N = 161)					48. hét (N = 160)
Származtatott IN mutációs csoport	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Összesen	Összesen
Nincs primer IN mutáció ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primer mutáció, kivéve a Q148H/K/R-t ²	2/2 (100%)	20/20 (88%)	21/27 (83%)	8/10 (77%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 másodlagos mutáció ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 másodlagos mutáció ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Csak historikus vagy fenotípusos bizonyíték az INI-rezisztencia fennállására						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: kombinált genotípusos és fenotípusos rezisztencia (Monogram Biosciences Net Assessment)						

A VIKING-3 vizsgálatban a CD4+ T-sejtszám kiindulási értékhez viszonyított medián változása a megfigyelt adatok alapján 61 sejt/mm³ volt a 24. héten, míg 110 sejt/mm³ a 48. héten.

A kettős vak, placebokontrollos VIKING-4 vizsgálatban (ING116529) 30 HIV-1-fertőzött, korábban ART-kezelésben már részesült, a szűrővizsgálat során INI elleni primer genotípusos rezisztenciát mutató felnőtt beteget randomizáltak vagy egy naponta kétszer 50 mg dolutegravir filmtablettát, vagy egy placebót és a jelenlegi, sikertelen kezelést 7 napig kapó csoportba, amelyet azután egy nyílt elrendezésű fázis követett, amelyben minden beteg kapott dolutegravirt. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 49 év volt; közülük a nőbetegek aránya 20%, a nem fehér bőrűeké 58% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 23%-uk szenvedett. A kiindulási időpontban a CD4+ sejtszám medián értéke 160 sejt/mm³, az előző ART medián időtartama pedig 13 év volt, és a betegek 63%-a tartozott CDC C osztályba. A betegek a kiindulási időpontban többszörös ART-gyógyszer-csoport-rezisztenciát mutattak: 80%-uknál állt fenn ≥ 2 NRTI, 73%-uknál ≥ 1 NNRTI és 67%-uknál ≥ 2 PI major mutáció; 83%-uknál pedig non-R5 vírust mutattak ki. A 30 beteg közül 16 (53%) esetében állt fenn Q148 vírusfertőzés a kiindulási időpontban. Az elsődleges végpont a 8. napon azt mutatta, hogy a naponta kétszer 50 mg dolutegravir jobb eredményeket adott, mint a placebo; a plazma HIV-1 RNS-szint kiindulástól mért változásában a kezelési különbség korrigált átlagértéke -1,2 log₁₀ kópia/ml volt (95%-os CI: -1,5; -0,8 log₁₀ kópia/ml, p<0,001). A 8. napi terápiás válaszok ebben a placebo-kontrollos vizsgálatban teljes összhangban álltak azokkal, amelyeket a VIKING-3 (nem placebo-kontrollos) vizsgálatban végeztek, beleértve a kiindulási integrázgátló rezisztencia kategóriákat is. A 48. héten a 30 beteg közül 12 (40%) esetében mértek <50 kópia/ml HIV-1 RNS-számot (ITT-E Snapshot algoritmus).

A VIKING-3 és a VIKING-4 kombinált analízisében (n = 186, VO populáció) a <50 kópia/ml HIV RNS-szinttel rendelkezők aránya a 48. héten 123/186 (66%) volt. A < 50 kópia/ml HIV RNS-szinttel rendelkező betegek aránya az No Q148 mutációk vonatkozásában 96/126 (76%), a Q148+1 másodlagos mutáció esetében 22/41 (54%), míg a Q148+ ≥ 2 másodlagos mutációk esetében pedig 5/19 (26%) volt.

Gyermekek és serdülők

Egy folyamatban lévő I/II. fázisú, 48 hetes, multicentrumos, nyílt elrendezésű vizsgálatban (P1093/ING112578) értékelték naponta egyszeri adagolás esetében a dolutegravir farmakokinetikai paramétereit, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát kombinációs kezelés mellett, HIV-1-fertőzött,

≥4 hetes és < 18 éves kor közötti csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, akik többsége korábban már részesült kezelésben.

A hatásosságra vonatkozó eredmények (11. táblázat) a napi egyszeri ajánlott dózisban diszpergálódó tablettát vagy filmtablettát kapó résztvevők adatait tartalmazzák.

11. táblázat Antivirális és immunológiai aktivitás gyermek- és serdülő korú betegeknél a 24. héten és a 48. héten

	24. hét N=75		48. hét N=66	
	n/N	% (95%-os CI)	n/N	% (95%-os CI)
<50 kópia/ml HIV RNS ^{a, b} értékkel rendelkező résztvevők aránya	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
<400 kópia/ml HIV RNS ^b értékkel rendelkező résztvevők aránya	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Medián (n)	(Q1, Q3)	Medián (n)	(Q1, Q3)
CD4+ sejtszám változás a kiindulási értékhez képest (sejtszám/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
CD4+ változás a kiindulási értékhez képest százalék	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = első, illetve harmadik kvartilis.				
^a A 200 kópia/ml LLOD értékű teszttel kapott <200 kópia/ml HIV-1 RNS értékek >50 kópia/ml értéként kerültek kategorizálásra ebben az analízisben				
^b Az analízis során Snapshot algoritmust alkalmaztak				

Azok közül a résztvevők közül, akiknél virológiai hatástalanságot tapasztaltak, 36 közül 5-nél jelent meg G118R integrázgátló szubsztitúció. Ezen öt beteg közül 4-nél a következő, integrázal kapcsolatos további szubsztitúciókat figyelték meg: L74M, E138E/K, E92E/Q és T66I. Az 5 résztvevő közül, akiknél megjelent a G118R szubsztitúció, négy esetben álltak rendelkezésre fenotípusra vonatkozó adatok. A dolutegravir FC-értéke (FC, *fold change*, a változás mértéke a vad típusú vírushoz képest) ezen négy résztvevő esetében 6-szoros és 25-szörös között volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a 4 hetestől 6 évesnél fiatalabb korú gyermekek esetén halasztást engedélyez a Tivicay vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV fertőzésben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Nem állnak rendelkezésre adatok a két gyógyszert, dolutegravirt és lamivudint tartalmazó terápiás protokoll gyermekkorban történő alkalmazásáról.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dolutegravir farmakokinetikája hasonló az egészséges és a HIV-fertőzött betegeknél. A dolutegravir farmakokinetikai variabilitása alacsony, illetve közepes mértékű. Egészséges személyeken végzett I. fázisú vizsgálatokban az AUC és a C_{max} esetében az interindividuális CVb% több vizsgálatot figyelembe véve kb. 20% és 40% között, míg a C_t 30 és 65% között mozgott. Az intraindividuális variabilitás (CVw%) kisebb, mint az interindividuális variabilitás.

A diszpergálódó tabletta és a filmtabletta biohasznosulása nem egyforma. A diszpergálódó tabletta relatív biohasznosulása körülbelül 1,6-szer nagyobb, mint a filmtablettáé. Ezért 30 mg dolutegravir dózis, hat darab 5 mg-os diszpergálódó tablettában bevéve, hasonló expozíciót eredményez, mint 50 mg dolutegravir dózis, filmtablettában bevéve. Hasonlóképpen, 25 mg dolutegravir dózis, öt darab 5 mg-os diszpergálódó tablettában bevéve, hasonló expozíciót eredményez, mint 40 mg dolutegravir dózis, négy darab 10 mg-os filmtablettában bevéve.

Felszívódás

A dolutegravir gyorsan felszívódik a *per os* bevételt követően. A filmtabletta vagy a diszpergálódó tablettá bevétele után a T_{max} medián értéke 1-3 óra.

A táplálék fokozta a dolutegravir felszívódásának mértékét és lassította annak sebességét. A dolutegravir biohasznosulása függ a táplálék összetételétől: az alacsony zsírtartalmú táplálék a filmtabletta esetében az $AUC_{(0-\infty)}$ -értékét 33%-kal, a C_{max} -értékét 46%-kal míg a T_{max} -értékét az éhomi 2 órától 3 órára, a közepes zsírtartalmú az $AUC_{(0-\infty)}$ -értékét 41%-kal, a C_{max} -értékét 52%-kal, míg a T_{max} -értékét az éhomi 2 órától 4 órára, a magas zsírtartalmú pedig az $AUC_{(0-\infty)}$ -értékét 66%-kal, a C_{max} -értékét 67%-kal, míg T_{max} -értékét az éhomi 2 órától 5 órára növeli. Ezek az emelkedések klinikailag relevánsak lehetnek egyes integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén. Integrázgátló gyógyszer-csoporttal szembeni rezisztenciával rendelkező HIV vírussal fertőzött betegeknél ezért étkezés közben javasolt bevenni a Tivicay-t (lásd 4.2 pont). Nem végeztek a táplálék hatását célzottan vizsgáló vizsgálatokat a diszpergálódó tablettával. A rendelkezésre álló adatok alapján azonban nem várható, hogy a tápláléknak nagyobb hatása lenne a diszpergálódó tablettára, mint a filmtablettára.

A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg.

Eloszlás

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A látszólagos megoszlási térfogat populáció-kinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegeknél 17–20 liter. A dolutegravir plazmafehérjékhez kötődése független a koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441–0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérumszint (<35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték.

A dolutegravir bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Tizenhárom, előzetesen kezelésben nem részesült, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (összevethető a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentrációval és magasabb, mint az IC50).

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szövetében az AUC a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaérték 6-10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbélszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaértéknek.

Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik glukuronidációval, a CYP3A enzim csekély közreműködésével. A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renális eliminációja csekély (az adag $<1\%$ -a). A teljes *per os* adag 53%-a választódik ki változatlan formában a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy csak részben származik-e a fel nem szívódott hatóanyagból, vagy az epével ürülő glükuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes *per os* adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben megtalálható a dolutegravir éter-glükuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) és a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a).

Gyógyszerkölesönhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P450 enzimeken, az (UGT)1A1, illetve UGT2B7 uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferázon, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-n, BSEP-en, OATP1B1-en, OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, MRP2-n vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást ($IC_{50}>50$ mikromol)

mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy szubsztrátok szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

In vitro, a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP1B1-nek, OATP1B3-nek és OCT1-nek.

Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos *per os* clearance- (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegekben kb. 1 l/óra.

Lineáris/nem lineáris kapcsolat

A dolutegravir farmakokinetikájának linearitása függ az adagtól és a gyógyszerformától. Filmtabletta gyógyszerforma *per os* bevételét követően általában a dolutegravir nemlineáris farmakokinetikát mutat a dózisaránynál kisebb plazmaexpozíció emelkedésekkel 2–100 mg között; azonban a dolutegravir expozíció emelkedése a filmtabletta gyógyszerforma esetében 25–50 mg között dózisarányos. Naponta kétszer 50 mg-os filmtabletta esetén a 24 órás expozíció kb. a kétszerese volt a naponta egyszer 50 mg filmtabletta esetében megfigyelt értéknek.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött betegeknek gyors és dóziszfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1 RNS átlagos csökkenése 2,5 log₁₀ volt a 11. napon, 50 mg-os filmtabletta adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os filmtabletta adagot szedő csoportban az utolsó adag bevételét után 3-4 napig fennmaradt.

Az integráz-rezisztens betegekkel végzett klinikai vizsgálatok összesített adatait felhasználó PK/PD modelltanulmány felvetette, hogy a dolutegravir dózisének napi kétszeri 50 mg-os filmtablettáról napi kétszeri 100 mg-os filmtablettára való növelése integráz-rezisztens, valamint a több gyógyszercsoporttal szembeni nagyfokú rezisztencia miatt korlátozott kezelési opciókkal rendelkező betegeknek fokozhatja a hatásságát. A reszponderek (<50 kópia/ml HIV-1 RNS) 24. héten mért arányának kb. 4-18%-os emelkedését jelezték előre Q148 + ≥2 G140A/C/S, E138A/K/T, illetve L74I-val kapcsolatos másodlagos mutációkat hordozó betegeknek. Bár ezeket a szimulációs eredményeket nem igazolták a klinikai vizsgálatokban, ennek a nagy dózisnak az alkalmazása mérlegelhető G140A/C/S, E138A/K/T, illetve L74I mutációkkal együtt előforduló Q148 + ≥2 másodlagos mutációk fennállása esetén a több gyógyszercsoporttal szembeni nagyfokú rezisztencia miatt összességében korlátozott kezelési opciókkal rendelkező betegeknek. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a napi kétszer 100 mg-os filmtabletta dózis biztonságosságáról, illetve hatásságáról. Az atazanavirrel végzett egyidejű kezelés jelentősen fokozza a dolutegravir expozíciót, és ennél a nagy dózissal atazanavir nem alkalmazható, mivel az így kialakuló dolutegravir expozíció biztonságosságát nem állapították meg.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A naponta egyszer adagolt dolutegravir diszpergálódó tabletta és filmtabletta farmakokinetikai paramétereit két, folyamatban lévő vizsgálatban (P1093/ING112578 és ODYSSEY/201296) értékelték HIV-1 fertőzött, ≥4 éves és < 18 éves kor közötti csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél. A naponta egyszer adagolt, testtömeg szerinti dózisoknál kialakuló szimulációs steady state plazmaexpozíciókat a 12. táblázat foglalja össze.

12. táblázat A szimulációs dolutegravir farmakokinetikai (PK) paraméterek HIV-1 fertőzött gyermek- és serdülőkorú betegeknél naponta egyszer adagolt, testtömegfüggő dózisok mellett

Testtömeg-csoport (kg)	dolutegravir gyógyszer-forma ^a	Napi egyszeri dózis (mg)	PK paraméter Mértani közép (90%-os CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg×óra/ml)	C _{24h} (ng/ml)
legalább 3, de <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
legalább 6, <10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
legalább 6, de <10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
legalább 10, de <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
legalább 14, de <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
legalább 20, de <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
legalább 25, de <30	FT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
legalább 30, de <35	FT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Célérték: mértani közép				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT=diszpergálódó tabletta FT=filmtabletta a. A dolutegravir diszpergálódó tabletta biohasznosulása ~1,6-szerese a dolutegravir filmtablettáénak. b. <6 hónapos életkor c. ≥6 hónapos életkor					

A naponta kétszeri adagolású alternatív adagolási rend esetében, a testtömeg szerinti dózisoknál kialakuló szimulációs steady state plazmaexpozíciókat a 13. táblázat foglalja össze. Szemben a naponta egyszeri adagolási renddel, a naponta kétszeri adagolású alternatív adagolási rendre vonatkozó szimulációs adatokat klinikai vizsgálatokkal nem támasztották alá.

13. táblázat A szimulációs dolutegravir farmakokinetikai (PK) paraméterek HIV-1 fertőzött gyermekgyógyászati betegeknél a naponta kétszeri adagolású, testtömegfüggő dózisok mellett

Testtömeg-csoport (kg)	dolutegravir gyógyszer-forma ^a	Napi egyszeri dózis (mg)	PK paraméter Mértani közép (90%-os CI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg×h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
legalább 6, de <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
legalább 6, de <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
legalább 10, de <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
legalább 14, de <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
legalább 20, de <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
legalább 25, de <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
legalább 30, de <35	FT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)
DT=diszpergálódó tablettá FT=filmtablettá a. A dolutegravir diszpergálódó tablettá biohasznosulása ~1,6-szerese a dolutegravir filmtablettáénak. b. <6 hónapos életkor c. ≥6 hónapos életkor					

Idősek

A dolutegravir populáció-farmakokinetikai analízise HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználva azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra.

Dolutegravirral kapcsolatos farmakokinetikai adatok >65 éves betegeknel korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

A változatlan hatóanyag renális clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban az egyszeri 50 mg-os dózisban adott dolutegravir filmtabletta farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (kreatinin-clearance <30 ml/perc) tanulmányozták és egészséges kontrollszemélyekhez hasonlították. Súlyos vesekárosodás esetén a dolutegravir-expozíció kb. 40%-kal volt alacsonyabb. E csökkenés mechanizmusa nem ismert. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A Tivicay-t nem vizsgálták dialízissel kezelt betegeknél.

Májkárosodás

A dolutegravirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban egyszeri 50 mg-os dózisban dolutegravir filmtablettát adtak 8 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (Child–Pugh B osztály) betegnek és 8 tulajdonságaikban hasonló egészséges kontroll-személynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5–2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A súlyos májkárosodás Tivicay farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

Nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek gyakori polimorfizmusai klinikailag jelentős mértékben változtatnák meg a dolutegravir farmakokinetikáját. Egy metaanalízisben, amelyben klinikai vizsgálatokban egészséges személyektől gyűjtött farmakogenomikai mintákat használtak fel, az UGT1A1 genotípusú (n = 7), dolutegravirt lassan metabolizáló személyeknél a dolutegravir clearance értéke 32%-kal volt alacsonyabb, AUC-értéke pedig 46%-kal magasabb, mint a normális metabolizmussal kapcsolatos UGT1A1 genotípusú személyekkel (n = 41).

Nem

A II.b és III. fázisú felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a nem klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára.

Rassz

A II.b és III. fázisú felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a rassz klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára. A *per os* dolutegravir egyszeri adagjának farmakokinetikai tulajdonságai japán személyeknél hasonlóan mutatkoztak a nyugati (USA) személyeknél megfigyelt paraméterekhez.

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir-expozícióra. Korlátozott mennyiségű adat állnak rendelkezésre a hepatitis B-társfertőzésben szenvedő betegekről.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dolutegravir nem volt mutagén vagy klasztogén baktériumokban és emlős sejtenyészetekben *in vitro* vizsgálatokban, valamint egy *in vivo* emlős mikronukleusz vizsgálatban. A dolutegravir nem volt karcinogén egéren és patkányon végzett hosszú időtartamú vizsgálatokban.

A dolutegravir nem befolyásolta patkányoknál a hím és a nőstény fertilitást 1000 mg/kg/nap adagig, amely a legnagyobb vizsgált adag volt (az AUC alapján a naponta kétszeri adag humán klinikai expozíciójának 24-szerese).

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a dolutegravir átjut a placentán.

A dolutegravir vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/ttkg napi adagokban, a gestatio 6–17. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszeri adag humán klinikai expozíciójának 27-szerese). A patkányokkal végzett pre- és postnatalis vizsgálatban a fejlődő utódok csökkent testtömegnövekedését figyelték meg a szoptatás során az anyai toxikus dózis mellett (az AUC alapján a naponta kétszeri adag humán klinikai expozíciójának 27-szerese).

A dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb 1000 mg/ttkg napi adagokban, a gestatio 6–18. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszeri adag humán klinikai expozíciójának 0,40-szerese). Nyulakban anyai toxicitást (csökkent táplálékfelvételt, a székletürítés/vizeletürítés hiányát vagy csekély voltát, gyenge testtömeg-gyarapodást) figyelték meg 1000 mg/kg adagnál (az AUC alapján a naponta kétszeri adag humán klinikai expozíciójának 0,40-szerese).

Egy fiatal patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatban a dolutegravir alkalmazása két, elválasztás előtt történt elhalálozáshoz vezetett, 75 mg/ttkg/nap mellett. Az elválasztás előtti kezelési időszakban az átlagos testtömeg-növekedés csökkent ebben a csoportban, és ez a csökkenés megmaradt az elválasztás utáni időszakban a nőstények esetében a vizsgálat teljes időtartama alatt. A szisztémás dolutegravir expozíció ennél a dózissnál (az AUC alapján) kb. 17–20-szor magasabb volt a humán ajánlott pediátriai expozíciónál. A felnőttekhez képest nem azonosítottak új célszervet a fiatal populációban. A 2 mg/ttkg/nap NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, észlelhető káros hatást nem okozó szint) dózis mellett fiatal patkányoknál az AUC-értékek a születés utáni 13. napon kb. 3–6-szor magasabbak voltak, mint a 3 – <10 kg tömegű (4 hetes – >6 hónapos korú) gyermek és serdülőkorú betegek esetében.

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az AUC alapján számítva a naponta kétszeri adag humán klinikai expozíciójának patkányokban kb. 21-szeresét, míg majmokban 0,82-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/ttkg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági determináns e toxicitás jellemzésére. A GI intolerancia majmoknál a humán mg/kg ekvivalens adag 15-szörösénél (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és a naponta kétszeri adagra számított humán mg/m² ekvivalens adag 5-szörösénél fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
povidon
nátrium-keményítő-glikolát
kolloid szilícium-dioxid és mikrokristályos cellulóz
krospovidon
nátrium-sztearil-fumarát
kalcium-szulfát-dihidrát
szukralóz
epres tejszín aroma

Tabletta bevonat

titán-dioxid (E171)
hipromellóz
makrogol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén, csavaros, gyermekbiztonsági kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. A tartály 60 diszpergálódó tablettát és egy nedvszívó betétet tartalmaz.

A doboz tartalmaz egy mérőpoharat és egy szájfecskendőt, mindkettő polipropilénből készült, térfogatbeosztással ellátva. A fecskendő dugattyúja HDPE anyagból készült.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A tablettá diszpergálására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztatóban (lásd Alkalmazási útmutató lépésről lépésre).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 16.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Filmtabletta:

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

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

5 mg-os diszpergálódó tabletták

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer
betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 10 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivicay 10 mg filmtabletta
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tivicay 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE - 10 mg filmtabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tivicay 10 mg tabletta
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 25 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivicay 25 mg filmtabletta
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tivicay 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE - 25 mg filmtabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tivicay 25 mg tablettá
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ - 50 mg filmtabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tivicay 50 mg filmtabletta
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tivicay 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK TARTÁLY CÍMKE - 50 mg filmtabletta	
1. A GYÓGYSZER NEVE	Tivicay 50 mg tabletta dolutegravir
2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE	50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz filmtablettánként.
3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA	
4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM	30 filmtabletta 90 filmtabletta
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)	Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.
6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI	A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES	
8. LEJÁRATI IDŐ	EXP
9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK	
10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN	

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 5 mg diszpergálódó tabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivicay 5 mg diszpergálódó tabletta
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz diszpergálódó tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 diszpergálódó tabletta

A csomagolás tartalmaz egy mérő poharat és egy szájfecskendőt.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.
Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/892/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tivicay 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE - 5 mg diszpergálódó tabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tivicay 5 mg diszpergálódó tabletta
dolutegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz diszpergálódó tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 diszpergálódó filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.
Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/892/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tivicay 10 mg filmdoboz

Tivicay 25 mg filmdoboz

Tivicay 50 mg filmdoboz

dolutegravir

Mielőtt Ön (vagy gyermeke, ha ő a beteg) elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek (vagy gyermekének, ha ő a beteg) írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tivicay, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tivicay szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tivicay-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tivicay-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tivicay, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tivicay hatóanyaga a dolutegravir. A dolutegravir az antiretrovirális gyógyszerek egyik csoportjába tartozik, amelyet *integráztárolóknak* (angol betűszóval *INI-knek*) neveznek.

A Tivicay-t **HIV- (humán immundeficiencia vírus) fertőzés** kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és 6 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél, akiknek a testsúlya legalább 14 kg.

A Tivicay nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, de csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusok mennyiségét az Ön szervezetében. Ennek eredményeként növeli a vérben a CD4 sejtszámot is. A CD4 sejtek a fehérvérsejtek egyik típusát jelentik, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy az Ön szervezete felvegye a harcot a fertőzésekkel szemben.

Nem mindenki reagál azonos módon a Tivicay-kezelésre. Az Ön kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi majd a kezelés hatásosságát.

A Tivicay-t mindig más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban használják (*kombinációs kezelés*). A HIV-fertőzés megfelelő kezelése és súlyosbodásának megakadályozása érdekében Önnek mindegyik gyógyszerét szednie kell mindaddig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy valamelyiket ne szedje tovább.

2. Tudnivalók a Tivicay szedése előtt

Ne szedje a Tivicay-t

- ha Ön (vagy gyermeke, ha ő a beteg) allergiás a dolutegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha Ön (vagy gyermeke) egy másik, fampridin (dalfampridin néven is ismert, a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott) gyógyszert szed.

→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek valamelyike vonatkozik Önre (vagy gyermekére), forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fertőzések és gyulladások tünetei;
- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.

Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt Ön (vagy gyermeke, ha ő a beteg) a Tivicay-t szedi.

→ **Olvassa el a betegtájékoztató 4. pontjában található információt.**

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 6 éves életkor alatti, 14 kilogrammnál kisebb testsúlyú, vagy olyan HIV-fertőzésben szenvedő gyermekeknek, akiknél a HIV vírus rezisztens (ellenálló) a Tivicay-hez hasonló más gyógyszerekre. A Tivicay filmtabletta alkalmazását 6 év alatti, illetve 14 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknél még nem vizsgálták.

Fontos, hogy a gyermekek **elmenjenek minden egyes megbeszélrt időpontban az orvosi vizitekre** (további információért lásd az *Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél részt a 3. pontban*).

Egyéb gyógyszerek és a Tivicay

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön (vagy gyermeke) által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje együtt a Tivicay-t az alábbi gyógyszerekkel:

- fampridin (dalfampridin néven is ismeretes), a **szklerózis multiplex** kezelésére alkalmazzák.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Tivicay hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki.

A Tivicay úgyszintén befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön (vagy gyermeke) az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- metformin, amelyet **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- **savlekötők** (antacidok), amelyeket **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne szedjen savlekötőt** a Tivicay bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (lásd a 3. pontot is).
- kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények. **Ha étkezés közben veszi be Tivicay-t**, beveheti a Tivicay-val egyidőben a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőket vagy multivitamin-készítményeket. **Ha nem étkezés közben veszi be a Tivicay-t, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt** a Tivicay bevétele előtti 6 órában vagy legalább 2 órán át azt követően (lásd még: 3. pont).
- etravirin, efavirenz, fozamprenavir/ritonavir, nevirapin vagy tiprinavir/ritonavir, amelyek **HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek**;
- rifampicin, amelyet a tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak;
- fenitoin és fenobarbitál, amelyet az **epilepszia** kezelésére alkalmaznak;
- oxkarbazepin és karbamazepin, amelyet az **epilepszia** vagy a **bipoláris zavar** kezelésére alkalmaznak;
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), amely egy **depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer.

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha Ön (vagy gyermeke) ezek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet az Ön által szedett adag módosítása mellett, vagy úgy, hogy Önnel gyakoribb ellenőrző vizsgálatokra van szüksége.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:
→ **Beszéljen kezelőorvosával** a Tivicay szedésének kockázatairól, illetve előnyeiről.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha teherbe esett vagy gyermeket szeretne. Ebben az esetben kezelőorvosa felülvizsgálja kezelését. Ne hagyja abba a Tivicay szedését a kezelőorvossal folytatott konzultáció nélkül, mivel ez kárt tehet Önben és születendő gyermekében.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

A Tivicay hatóanyaga kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tivicay szédülést okozhat, és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az Ön éberségét.

→ Ne vezessen és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy Önre nincs ilyen hatással a készítmény.

A Tivicay kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tivicay-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- **A szokásos adag naponta egyszer** egy 50 mg-os tablettá.
- Ha **bizonyos egyéb gyógyszereket** is szed, az adag **naponta kétszer** egy 50 mg-os tablettá.
- A Tivicay-hez hasonló más gyógyszerekkel szemben **rezisztens (ellenálló) HIV-fertőzés kezelése esetén** a szokásos adag **naponta kétszer** egy 50 mg-os tablettá.

Kezelőorvosa fogja meghatározni a Tivicay Ön számára megfelelő adagját.

A tablettá(ka)t folyadékkal kell lenyelni.

A Tivicay bevehető **étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül**. Ha naponta kétszer szedi a Tivicay-t, kezelőorvosa esetleg azt tanácsolhatja, hogy étkezés közben vegye be a tablettá(ka)t.

A Tivicay **diszpergálódó tablettá** formájában is elérhető. A filmtablettá és a diszpergálódó tablettá nem ugyanaz, ezért **ne váltson** a filmtablettá és a diszpergálódó tablettá szedése között anélkül, hogy előtte beszélne erről kezelőorvosával.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- **A gyermekeknél** a Tivicay **adagját** idővel módosítani kell, ahogyan idősebbnek vagy nő a testsúlyuk.
→ Ezért fontos, hogy a gyermekek **elmenjenek minden egyes megbeszélt időpontban az orvosi vizitekre**.
- A legalább 20 kg testsúlyú gyermekek és serdülők szedhetik a felnőtt adagot, amely 50 mg, naponta egyszer, vagy naponta kétszer 25 mg. A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy hogyan kell szedni a Tivicay-t.
- A 6 és 12 év közötti gyermekek esetében a kezelőorvos fogja meghatározni a megfelelő Tivicay-adagot, az Ön gyermeke testsúlyától függően.

- A fullodulás veszélyének elkerülése végett a gyermekeknek **nem szabad egyszerre több tablettát lenyelniük.**
- A Tivicay **nem** alkalmazható olyan gyermekeknél és serdülőknél, akik a Tivicay-hez hasonló más gyógyszerekkel szemben **ellenálló HIV-fertőzésben** szenvednek.

Savlekötő gyógyszerek

Az **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére szedett savlekötők megakadályozhatják azt, hogy a Tivicay felszívódjon az Ön szervezetébe és így csökkenthetik a hatásosságát.

Ne szedjen savlekötőt a Tivicay bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette. Egyéb savcsökkentő gyógyszereket, mint pl. a ranitidint és az omeprazolt be lehet venni a Tivicay-jel egyidejűleg.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a savcsökkentő gyógyszerek és a Tivicay egyidejű szedésével kapcsolatban.

Kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők és multivitamin-készítmények

A kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők és multivitamin-készítmények megakadályozhatják azt, hogy a Tivicay felszívódjon az Ön szervezetébe és így csökkenthetik annak hatásosságát.

Ha étkezés közben veszi be a Tivicay-t, beveheti a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Tivicay-val egyidőben. **Ha nem étkezés közben veszi be a Tivicay-t**, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Tivicay bevétele előtti 6 órában vagy legalább 2 órán át azt követően.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények és a Tivicay egyidejű szedésével kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Tivicay-t vett be

Ha Ön (vagy gyermeke) túl sok Tivicay tablettát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.** Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Tivicay dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Tivicay-t

Ha Ön (vagy gyermeke) kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha a következő adag bevétele 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a soron következőt a szokásos időpontban. Ezután folytassa a kezelését az addigiak szerint.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Tivicay szedését kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül

Szedje a Tivicay-t mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. Csak akkor hagyja abba a gyógyszer szedését, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ezek nem gyakoriak a Tivicay-t szedő betegeknél. A tünetek közé tartoznak:

- bőrkiütés,
- magas testhőmérséklet (láz),
- energiahány (fáradtság),
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*), amely légzési nehézséget okoz,
- izom- vagy ízületi fájdalom.

→ **Azonnal forduljon orvoshoz!** Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy máj-, vese, illetve vérvizsgálatokat végez, és utasíthatja arra Önt, hogy hagyja abba a Tivicay szedését.

Nagyon gyakori mellékhatások

10 betegből több mint 1 beteget érinthet:

- fejfájás,
- hasmenés,
- rosszullét (hányinger).

Gyakori mellékhatások

10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- bőrkiütés,
- viszketés (*pruritusz*),
- hányás,
- gyomorfájás,
- gyomorpanaszok,
- testtömeg-növekedés,
- álmatlanság,
- szédülés,
- szokatlan álmok,
- depresszió (erős lehangoltságérzés, alacsony önértékelés érzése),
- szorongás,
- fáradékonyság,
- bélgázosság (*flatulencia*),
- emelkedett májenzimszintek,
- az izom által termelt enzimek (kreatin-foszfokináz) emelkedett szintje.

Nem gyakori mellékhatások

100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- májgyulladás (*hepatitisz*),
- öngyilkossági kísérlet*,
- öngyilkossági gondolatok*,
- pánikroham
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom.

* *különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma.*

Ritka mellékhatások

1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- májelégtelenség (tünetei lehetnek a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése vagy a szokatlanul sötét színű vizelet),
- a bilirubin (egy, a májfunkciót jelző anyag) szintjének emelkedése a vérben,
- öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma).

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha bármilyen mentális problémát tapasztal (lásd fentebb az egyéb mentális problémákat is).

A fertőzés és a gyulladás tünetei

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunist fertőzések*). Ezek a fertőzések lehetnek enyhék, amelyeket a gyenge immunrendszer nem feltétlenül észlel a kezelés megkezdése előtt. A kezelés megkezdése után az immunrendszer megerősödik és felveheti a küzdelmet a fertőzések ellen, ami fertőzőes

tüneteket, illetve gyulladást okozhat. A tünetek között rendszerint előfordul a **láz**, valamint az alábbiak némelyike:

- fejfájás,
- gyomorfájás,
- nehézlégzés.

Ritka esetekben, amint az immunrendszer erősebbé válik, megtámadhatja a test egészséges szövetét is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár hónapokkal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei közé tartoznak:

- gyors, illetve rendszertelen szívverés (palpitáció) vagy remegés,
- hiperaktivitás (túlzott nyugtalanság és mozgékonyság),
- gyengeség, amely a kezekben és a lábakban kezdődik, majd a törzs felé terjed.

Ha Önnél (vagy gyermekénél) fertőzés és gyulladás tünetei jelennek meg, vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához.** Ne szedjen a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák

Egyes betegeknek, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy oszteonekrózis nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknek akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis jelei közé tartoznak:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

A testtömegre, vérzsírokra és vércukorra gyakorolt hatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tivicay-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

Tivicay 10 mg filmtabletta

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Tivicay 25 mg filmtabletta és 50 mg filmtabletta

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tivicay?

- A készítmény hatóanyaga a dolutegravir. Filmtablettánként 10 mg, 25 mg vagy 50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon, nátrium-keményítő-glikolát, nátrium-sztearil-fumarát, részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, és a 25 mg és 50 mg tabletták esetében: sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Tivicay külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tivicay 10 mg filmtabletta fehér, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „10” jelzéssel ellátott tabletták. A tartály nedvszívó anyagot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentése céljából. A tartály felbontása után tartsa a nedvszívó anyagot a tartályban, ne távolítsa azt el.

A Tivicay 25 mg filmtabletta halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „25” jelzéssel ellátott tabletták.

A Tivicay 50 mg filmtabletta sárga, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „50” jelzéssel ellátott tabletták.

A Tivicay 30, illetve 90 filmtablettát tartalmazó tartályokban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Tivicay 5 mg diszpergálódó tabletta dolutegravir

Mielőtt Ön (vagy gyermeke, ha ő a beteg) elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek (vagy gyermekének, ha ő a beteg) írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tivicay, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
 2. Tudnivalók a Tivicay szedése előtt
 3. Hogyan kell szedni a Tivicay-t?
 4. Lehetséges mellékhatások
 5. Hogyan kell a Tivicay-t tárolni?
 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
- Tartalmaz továbbá egy alkalmazási útmutatót: „Alkalmazási útmutató lépésről lépésre”

1. Milyen típusú gyógyszer a Tivicay, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tivicay hatóanyaga a dolutegravir. A dolutegravir az antiretrovirális gyógyszerek egyik csoportjába tartozik, amelyet *integrázgátlóknak* (angol betűszóval *INI-knek*) neveznek.

A Tivicay-t **HIV- (humán immundeficiencia vírus) fertőzés** kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és 4 hetes vagy ennél idősebb gyermekeknél, akiknek a testsúlya legalább 3 kg.

A Tivicay nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, de csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusok mennyiségét az Ön szervezetében. Ennek eredményeként növeli a vérben a CD4 sejtszámot is. A CD4 sejtek a fehérvérsejtek egyik típusát jelentik, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy az Ön szervezete felvegye a harcot a fertőzésekkel szemben.

Nem mindenki reagál azonos módon a Tivicay-kezelésre. Az Ön kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi majd a kezelés hatásosságát.

A Tivicay-t mindig más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban használják (*kombinációs kezelés*). A HIV-fertőzés megfelelő kezelése és súlyosbodásának megakadályozása érdekében Önnek mindegyik gyógyszerét szednie kell mindaddig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy valamelyiket ne szedje tovább.

2. Tudnivalók a Tivicay szedése előtt

Ne szedje a Tivicay-t

- ha Ön (vagy gyermeke, ha ő a beteg) allergiás a dolutegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön (vagy gyermeke) egy másik, fampridin (dalfampridin néven is ismert, a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott) gyógyszert szed.

→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek valamelyike vonatkozik Önre (vagy gyermekére), forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fertőzések és gyulladások tünetei;
- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.

Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt Ön (vagy gyermeke, ha ő a beteg) a Tivicay-t szedi.

→ Olvassa el a betegtájékoztató 4. pontjában található információt.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 4 hetes életkor alatti, 3 kilogrammnál kisebb testsúlyú, vagy olyan HIV-fertőzésben szenvedő gyermekeknek, akiknél a HIV-vírus rezisztens (ellenálló) a Tivicay-hez hasonló más gyógyszerekre. A Tivicay diszpergálódó tabletta alkalmazását 4 hetes kor alatti, illetve 3 kg-nál kisebb testsúlyú csecsemőknél még nem vizsgálták.

Fontos, hogy a gyermekek **elmenjenek minden egyes megbeszélt időpontban az orvosi vizitekre** (további információért lásd az Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél részt a 3. pontban).

Egyéb gyógyszerek és a Tivicay

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön (vagy gyermeke) által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje együtt a Tivicay-t az alábbi gyógyszerekkel:

- fampridin (dalfampridin néven is ismeretes), a **szklerózis multiplex** kezelésére alkalmazzák.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Tivicay hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki.

A Tivicay úgyszintén befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön (vagy gyermeke) az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- metformin, amelyet **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- **savlekötők** (antacidok), amelyeket **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne szedjen savlekötőt** a Tivicay bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (lásd a 3. pontot is).
- kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények. **Ha étkezés közben veszi be Tivicay-t**, beveheti a Tivicay-val egyidőben a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőket vagy multivitamin készítményeket. **Ha nem étkezés közben veszi be a Tivicay-t, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt** a Tivicay bevétele előtti 6 órában vagy legalább 2 órán át azt követően (lásd még: 3. pont).
- etravirin, efavirenz, fozamprenavir/ritonavir, nevirapin vagy tiprinavir/ritonavir, amelyek **HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek**;
- rifampicin, amelyet a tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak;
- fenitoin és fenobarbitál, amelyet az **epilepszia** kezelésére alkalmaznak;
- oxkarbazepin és karbamazepin, amelyet az **epilepszia** vagy a **bipoláris zavar** kezelésére alkalmaznak;
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), amely egy **depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer.

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha Ön (vagy gyermeke) ezek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet az Ön által szedett adag módosítása mellett, vagy úgy, hogy Önnek gyakoribb ellenőrző vizsgálatokra van szüksége.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

→ **Beszéljen kezelőorvosával** a Tivicay szedésének kockázatairól, illetve előnyeiről.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha teherbe esett vagy gyermeket szeretne. Ebben az esetben kezelőorvosa felülvizsgálja kezelését. Ne hagyja abba a Tivicay szedését a kezelőorvossal folytatott konzultáció nélkül, mivel ez kárt tehet Önben és születendő gyermekében.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

A Tivicay hatóanyaga kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tivicay szédülést okozhat, és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az Ön éberségét.

→ Ne vezessen és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy Önre nincs ilyen hatással a készítmény.

A Tivicay kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tivicay-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

- **A szokásos adag felnőtteknek naponta egyszer 30 mg** (hat darab 5 mg-os diszpergálódó tabletta formájában bevéve).
- Ha **bizonyos egyéb gyógyszereket** is szed, az adag 30 mg (hat darab 5 mg-os diszpergálódó tabletta formájában bevéve), **naponta kétszer**.
- A Tivicay-hez hasonló más gyógyszerekkel szemben **rezisztens (ellenálló) HIV-fertőzés kezelése esetén** a szokásos adag 30 mg (hat darab 5 mg-os diszpergálódó tabletta formájában bevéve), **naponta kétszer**.

Gyermekek és serdülők

- **A gyermekeknél a Tivicay adagját** idővel módosítani kell, ahogyan idősödnek vagy nő a testsúlyuk.
→ Ezért fontos, hogy a gyermekek **elmenjenek minden egyes megbeszélte időpontban az orvosi vizitekre**.
- A legalább 20 kg testsúlyú gyermekek és serdülők szedhetik a felnőtt adagot, amely 30 mg, naponta egyszer, vagy naponta kétszer 15 mg. A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy hogyan kell szedni a Tivicay-t.
- A legalább 4 hetes korú és 3-20 kg közötti testsúlyú gyermekek esetében a kezelőorvos fogja meghatározni a megfelelő Tivicay-adagot, az Ön gyermeke testsúlyától és korától függően.
- Ha a gyermek egészben nyeli le a tablettát vízzel, a fuldoklás veszélyének elkerülése végett a gyermeknek **nem szabad egyszerre több tablettát lenyelnie**.
- A Tivicay **nem** alkalmazható olyan gyermekeknél és serdülőknél, akik a Tivicay-hez hasonló más gyógyszerekkel szemben **ellenálló HIV-fertőzésben** szenvednek.

Hogyan kell bevenni a diszpergálódó tablettát

- A diszpergálódó tablettát el lehet keverni (diszpergálni) ivóvízben vagy le lehet nyelni egészben ivóvízzel. Ha vízben keverjük el, akkor a víz mennyisége attól függ, hogy hány darab tablettát írt fel az

orvos. A tablettá(k)nak teljesen szét kell esnie és el kell keverednie a bevétel előtt.

Lásd a külön leírt alkalmazási útmutatóban, hogy hogyan kell a tablettákat diszpergálni és beadni a dobozban található adagoló pohárral és szájfecskendővel.

- **Ne rágja össze, vágja szét vagy törje össze a tablettákat.**
- A Tivicay bevehető **étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül**. Ha naponta kétszer szedi a Tivicay-t, kezelőorvosa esetleg azt tanácsolhatja, hogy étkezés közben vegye be a tablettá(ka)t.

A dolutegravir **filmtabletta** formájában is elérhető. A filmtabletta és a diszpergálódó tabletták nem ugyanaz, ezért **ne váltson** a filmtabletta és a diszpergálódó tabletták szedése között anélkül, hogy előtte beszélne erről kezelőorvosával.

Savlekötő gyógyszerek

Az **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére szedett savlekötők megakadályozhatják azt, hogy a Tivicay felszívódjon az Ön szervezetébe és így csökkenthetik a hatásosságát.

Ne szedjen savlekötőt a Tivicay bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette. Egyéb savcsökkentő gyógyszereket, mint pl. a ranitidint és az omeprazolt be lehet venni a Tivicay-jel egyidejűleg.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a savcsökkentő gyógyszerek és a Tivicay egyidejű szedésével kapcsolatban.

Kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők és multivitamin-készítmények

A kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők és multivitamin-készítmények megakadályozhatják azt, hogy a Tivicay felszívódjon az Ön szervezetébe és így csökkenthetik annak hatásosságát.

Ha étkezés közben veszi be a Tivicay-t, beveheti a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Tivicay-val egyidőben. **Ha nem étkezés közben veszi be a Tivicay-t**, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Tivicay bevétele előtti 6 órában vagy legalább 2 órán át azt követően.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények és a Tivicay egyidejű szedésével kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Tivicay-t vett be

Ha Ön (vagy gyermeke) túl sok Tivicay tablettát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Tivicay dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Tivicay-t

Ha Ön (vagy gyermeke) kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha a következő adag bevétele 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a soron következőt a szokásos időpontban. Ezután folytassa a kezelést az addigiak szerint.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Tivicay szedését kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül

Szedje a Tivicay-t mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. Csak akkor hagyja abba a gyógyszer szedését, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ezek nem gyakoriak a Tivicay-t szedő betegeknél. A tünetek közé tartoznak:

- bőrkiütés,
 - magas testhőmérséklet (láz),
 - energiahány (fáradtság),
 - duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*), amely légzési nehézséget okoz,
 - izom- vagy ízületi fájdalom.
- **Azonnal forduljon orvoshoz!** Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy máj-, vese, illetve vérvizsgálatokat végez, és utasíthatja arra Önt, hogy hagyja abba a Tivicay szedését.

Nagyon gyakori mellékhatások

10 betegből több mint 1 beteget érinthet:

- fejfájás,
- hasmenés,
- rosszullét (hányinger).

Gyakori mellékhatások

10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- bőrkiütés,
- viszketés (*pruritus*),
- hányás,
- gyomorfájás,
- gyomorpanaszok,
- testtömeg-növekedés,
- álmatlanság,
- szédülés,
- szokatlan álmok,
- depresszió (erős lehangoltságérzés, alacsony önértékelés érzése),
- szorongás,
- fáradékonyság,
- bélgázosság (*flatulencia*),
- emelkedett májenzimszintek,
- az izom által termelt enzimek (kreatin-foszfokináz) emelkedett szintje.

Nem gyakori mellékhatások

100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- májgyulladás (*hepatitis*),
- öngyilkossági kísérlet*,
- öngyilkossági gondolatok*,
- pánikroham
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom.

* *különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma.*

Ritka mellékhatások

1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- májelégtelenség (tünetei lehetnek a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése vagy a szokatlanul sötét színű vizelet),
- a bilirubin (egy, a májfunkciót jelző anyag) szintjének emelkedése a vérben,
- öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma).

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha bármilyen mentális problémát tapasztal (lásd fentebb az egyéb mentális problémákat is).

A fertőzés és a gyulladás tünetei

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunista fertőzések*). Ezek a fertőzések lehetnek enyhék, amelyeket a gyenge immunrendszer nem feltétlenül észlel a kezelés megkezdése előtt. A kezelés megkezdése után az immunrendszer megerősödik és felveheti a küzdelmet a fertőzések ellen, ami fertőzőes tüneteket, illetve gyulladást okozhat. A tünetek között rendszerint előfordul a **láz**, valamint az alábbiak némelyike:

- fejfájás,
- gyomorfájás,
- nehézlégzés.

Ritka esetekben, amint az immunrendszer erősebbé válik, megtámadhatja a test egészséges szövetét is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár hónapokkal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei közé tartoznak:

- gyors, illetve rendszertelen szívverés (palpitáció) vagy remegés,
- hiperaktivitás (túlzott nyugtalanság és mozgékonyosság),
- gyengeség, amely a kezekben és a lábakban kezdődik, majd a törzs felé terjed.

Ha Önnél (vagy gyermekénél) fertőzés és gyulladás tünetei jelennek meg, vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához.** Ne szedjen a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy oszteonekrózis nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis jelei közé tartoznak:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

A testtömegre, vérzsírokra és vércukorra gyakorolt hatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tivicay-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tivicay?

A készítmény hatóanyaga a dolutegravir. Tablettánként 5 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon, nátrium-keményítő-glikolát, kolloid szilícium-dioxid és mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, nátrium-sztearil-fumarát, kalcium-szulfát-dihidrát, szukralóz, epres tejszín aroma, titán-dioxid (E171), hipromellóz és makrogol.

Milyen a Tivicay külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tivicay 5 mg diszpergálódó tabletta fehér, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „SV H7S”, másik oldalán „5” jelzéssel ellátott tabletta. A tartály nedvszívó anyagot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentése céljából. A tartály felbontása után tartsa a nedvszívó anyagot a tartályban, ne távolítsa azt el.

A Tivicay 60 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A csomagolás tartalmaz egy adagoló poharat és egy szájfecskendőt.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Alkalmazási útmutató lépésről lépésre

Olvassa el ezt az Alkalmazási útmutatót, mielőtt beadja a gyógyszert.

Kövesse az adag tiszta ivóvízzel történő elkészítésére és beadására vonatkozó lépéseket azon csecsemők és gyermekek esetében, akik nem tudják lenyelni a tablettát.

Fontos tudnivalók

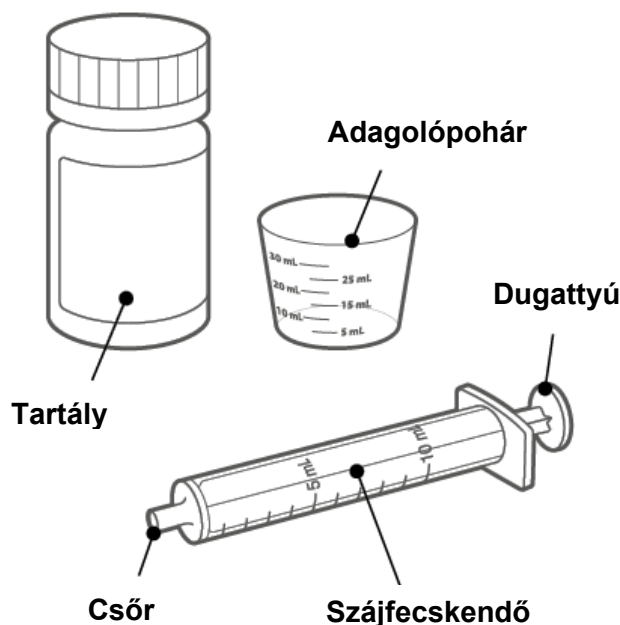
Ezt a gyógyszert mindig úgy adja be, ahogy azt egy egészségügyi szakember Önnek elmondta. Beszéljen egy egészségügyi szakemberrel, amennyiben nem biztos valamiben.

Ne rágja össze, vágja szét vagy törje össze a tablettákat!

Ha elfelejtett beadni egy adagot, adja be, amint eszébe jut. Azonban, ha a következő adag bevétele 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és adja be a soron következőt a szokásos időpontban. Ezután folytassa a kezelést a korábbi módon. Ne adjon be egyszerre 2 adagot, vagy a kezelőorvos által előírtnál nagyobb adagot.

Ha túl sok gyógyszert adott be, haladéktalanul hívjon orvosi segítséget.

Ha a gyermeke képes és hajlandó lenyelni a tablettát, akkor hagyja ki a következő lépéseket.



A doboz tartalma:

- Egy darab, 60 tablettát tartalmazó tartály.
- Adagoló eszközök:
 - **Mérőpohár:** ezt használja a gyógyszer elkészítésére és beadására, ha **kisgyermeknek** adja be a gyógyszert.
 - **Szájfecskendő:** ezt használja a gyógyszer beadására, ha **csecsemőnek** adja be a gyógyszert.

Amire még szüksége lesz:

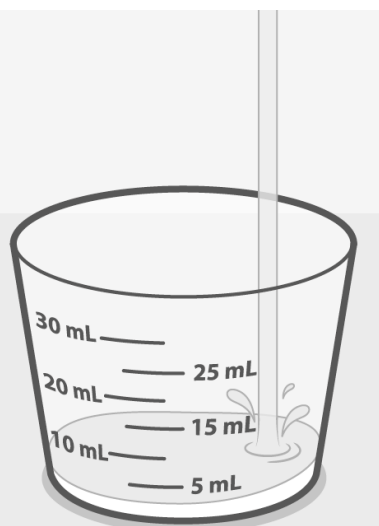
- Tiszta ivóvíz.

Előkészület

1. A víz kitöltése

A víz mennyiségére vonatkozó útmutató

A tabletták száma	1	2	3	4	5	6
A víz mennyisége	5 ml			10 ml		



- Öntsön tiszta ivóvizet a mérőpohárba.
A víz mennyiségére vonatkozó útmutató fentebb tartalmazza az előírt gyógyszeradaghoz szükséges víz mennyiségét.

Kizárólag ivóvizet használjon.

Ne használjon semmilyen más folyadékot vagy ételt a gyógyszeradag elkészítésére.

2. A gyógyszer elkészítése



- Tegye a vízbe az előírt számú tablettát.
- Gyengéden mozgassa körkörösén a mérőpoharat 1-2 percen át, hogy diszpergálja (szétoszlassa) a tablettát. A gyógyszeres folyadék opálos lesz. Ügyeljen arra, hogy ne loccsanjon ki gyógyszer a pohárból.
- Ellenőrizze, hogy kész van-e a gyógyszer. Ha lát benne tablettadarabokat, mozgassa tovább a mérőpoharat, amíg szét nem esnek.

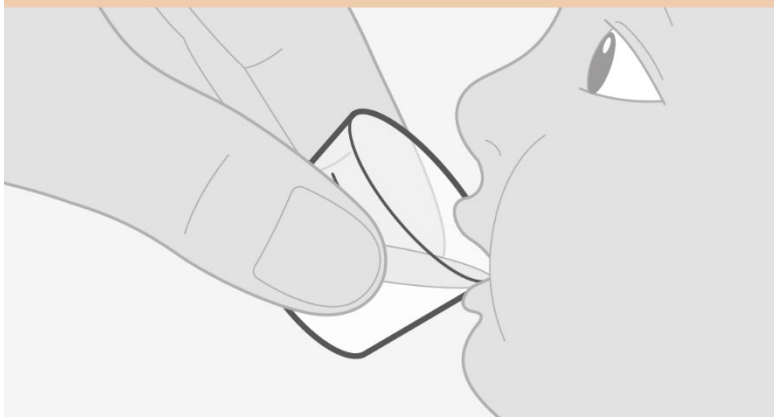
Ha kiömlött a gyógyszerből valamennyi, törölje fel a kiömlött folyadékot. Öntse ki a maradék gyógyszert, és készítsen egy új adagot.

Az adag elkészítése után be kell adja a gyógyszert 30 percen belül. Ha több mint 30 perc eltelt, öntse ki a gyógyszert és készítsen egy új gyógyszeradagot.

A gyógyszer beadása

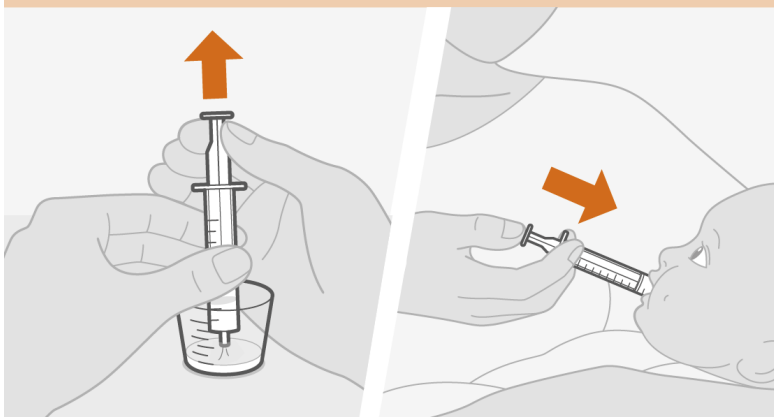
3. A gyógyszer beadása

A gyógyszer beadása Kisgyermeknek



- Gondoskodjon arról, hogy a gyermek törzse függőleges helyzetben legyen. Adja be az elkészített gyógyszer teljes mennyiségét a gyermeknek.
- Öntsön újabb 5 ml ivóvizet a mérőpohárba, mozgassa körbe és adja be a gyermeknek a teljes mennyiséget.
- Ismétlje meg, ha még lát gyógyszermaradékot, hogy a gyermek biztosan megkapja a teljes adagot.

A gyógyszer beadása Csecsemőnek

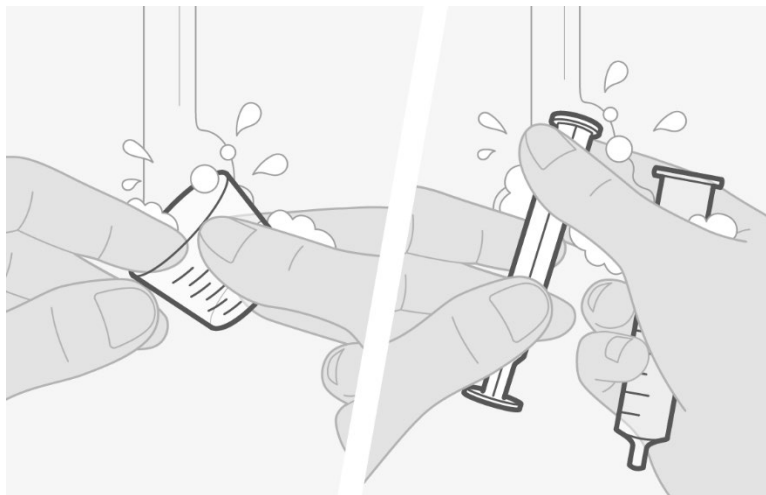


- Helyezze a szájfecskendő csőrét az elkészített gyógyszeres folyadékba és a dugattyút felhúzva szívja fel a gyógyszer teljes mennyiségét a szájfecskendőbe.
- Helyezze a szájfecskendő csőrét a csecsemő szájába az orca belső oldalához. Gyengéden nyomja be a dugattyút és lassan adagolja a gyógyszert.
- Öntsön újabb 5 ml ivóvizet a mérőpohárba és mozgassa körbe. Szívja fel a maradék gyógyszert a szájfecskendőbe és adja be a csecsemőnek a teljes mennyiséget.
- Ismétlje meg, ha még lát gyógyszermaradékot, hogy a csecsemő biztosan megkapja a teljes adagot.

Várja meg, míg a gyógyszert lenyeli.

Tisztítás

4. Az adagolóeszközök megtisztítása



- Mossa el vízzel a mérőpoharat.
- Húzza ki a dugattyút a szájfecskendőből és mossa el vízzel a szájfecskendő részeit külön-külön. Hagyja teljesen megszáradni az alkatrészeket, mielőtt összerakja és elteszi.
- Minden felhasznált eszköznek tisztának kell lennie, mielőtt elkészíti a soron következő gyógyszeradagot.

Tárolási előírás

Tartsa a tablettákat a tartályban. A tartályt tartsa jól lezárva.

A tartály nedvszívó anyagot tartalmaz, amely segít szárazon tartani a tablettákat. **Ne egye meg a nedvszívó anyagot! Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot!**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A megsemmisítésre vonatkozó információk

Ha már a tartályban lévő összes tablettát bevették, vagy nincs már rájuk szükség, dobja el a tartályt, a mérőpoharat és a szájfecskendőt. A hulladékkezelésre vonatkozó helyi előírások szerint dobja ki őket.

A következő dobozban új mérőpoharat és szájfecskendőt talál majd.