

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės  
Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

### Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 10 mg dolutegraviro.

### Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 25 mg dolutegraviro.

### Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

### Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos maždaug 6 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV 572“, o kitoje pusėje – „10“.

### Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos maždaug 7 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV 572“, o kitoje pusėje – „25“.

### Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos maždaug 9 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV 572“, o kitoje pusėje – „50“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Tivicay skirtas vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydant žmogaus imunodeficito virusais (ŽIV) užsikrėtusius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus, kuriems yra ne mažiau kaip 6 metai arba vyresnius, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 14 kg.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tivicay turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

### Dozavimas

#### *Suaugusiems*

*Pacientams, užsikrėtusiems ŽIV-1, kai neįrodytas arba kliniškai neįtariamasis atsparumas integracinių grupių*

Rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg per burną vieną kartą per parą.

Dolutegravirą šios grupės pacientams reikia vartoti du kartus per parą, jeigu vartojamas kartu su kai kuriais vaistiniais preparatais (pvz.: efavirenzu, nevirapinu, tipranaviru / ritonaviru arba rifampicinu). Žr. 4.5 skyrių.

*Pacientams, užsikrėtusiems ŽIV-1, kai yra atsparumas integracinių grupių (įrodytas arba kliniškai įtariamasis)*

Rekomenduojama dolutegraviro dozė yra po 50 mg du kartus per parą.

Modeliavimas rodo, kad esant įrodytam atsparumui, kurio atveju randama Q148 + ≥ 2 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I antrinių mutacijų, dėl išplitusio atsparumo įvairių grupių vaistiniams preparatams galima svarstyti didesnės dozės skyrimą pacientams su ribotomis gydymo galimybėmis (mažiau kaip 2 aktyvios medžiagos) (žr. 5.2 skyrių).

Sprendimas skirti dolutegravirą tokiems pacientams turi būti pagrįstas atsparumo integracinių grupių duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

*12 metų ir vyresniems, bet jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 20 kg*

Kai nėra atsparumo integracinių grupių vaistiniams preparatams, rekomenduojama dolutegraviro dozė ŽIV-1 užsikrėtusiems pacientams yra 50 mg vieną kartą per parą. Kitu atveju, jei pageidaujama, galima gerti po 25 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių). Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę paaugliams, kuriems pasireiškė atsparumas integracinių grupių vaistiniams preparatams.

*6 metų ir vyresniems, bet jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 14 kg*

Kai nėra atsparumo integracinių grupių vaistiniams preparatams, rekomenduojama dolutegraviro dozė ŽIV-1 užsikrėtusiems pacientams yra apskaičiuojama pagal vaiko kūno masę (žr. 1 lentelę ir 5.2 skyrių).

### **1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos vaikų populiacijos pacientams vartojant plėvele dengtas tabletes**

<b>Kūno masė (kg)</b>	<b>Dozė</b>
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	40 mg vieną kartą per parą
20 ar didesnė	50 mg vieną kartą per parą

Kitu atveju, jei pageidaujama, dozė galima padalyti į 2 lygias dalis ir vieną dozės dalį išgerti ryte, o kitą – vakare (žr. 2 lentelę ir 5.2 skyrių).

## 2 lentelė. Alternatyvaus dozavimo rekomendacijos vaikų populiacijos pacientams vartojant plėvele dengtas tabletes

Kūno masė (kg)	Dozė
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	Po 20 mg du kartus per parą
20 ar didesnė	Po 25 mg du kartus per parą

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę vaikams, kuriems pasireiškė atsparumas integrazių grupės vaistiniams preparatams.

### *Disperguojamosios tabletės*

Tiekiamos Tivicay plėvele dengtos tabletės, kurios vartojamos 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 14 kg. Be to, tiekiamos Tivicay disperguojamosios tabletės, kurios vartojamos 4 savaitių ir vyresniems pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg, arba pacientams, kuriems netinka plėvele dengtos tabletės. Pacientai gali keisti plėvele dengtas tabletes ir disperguojamąsias tabletes vienas į kitas. Vis dėlto, plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių biologiniai prieinamumai yra nevienodi, todėl jų negalima pakeisti miligramas į miligramą (žr. 5.2 skyrių). Pavyzdžiui, suaugusiems rekomenduojama plėvele dengtų tablečių dozė yra 50 mg, o disperguojamųjų tablečių – 30 mg. Pacientai, keičiantys gydymą tarp plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių, turėtų laikytis specialių vaistinio preparato farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

### *Praleistos dozės*

Jeigu pacientas praleido Tivicay dozę, pacientas turi išgerti Tivicay kiek galima greičiau, jeigu per kitas 4 valandas nereikės gerti kitos dozės. Jeigu per kitas 4 valandas reikės gerti kitą dozę, pacientas turi negerti praleistosios dozės, o paprasčiausiai toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

### *Senyviems pacientams*

Duomenys apie dolutegraviro vartojimą 65 metų ar vyresniems pacientams yra riboti. Įrodymų, kad senyviems pacientams reikėtų kitokių dozių nei jaunesniems suaugusiems pacientams, nėra (žr. 5.2 skyrių).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml per minutę, kai neatliekamos dializės), dozės keisti nereikia. Duomenų apie tiriamuosius, kuriems atliekamos dializės, nėra, nors farmakokinetinių savybių skirtumų šioje populiacijoje nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B laipsnio pagal Child-Pugh), dozės keisti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C laipsnio pagal Child-Pugh), nėra. Todėl dolutegravirą tokiems pacientams reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Taip pat tiekiamos dolutegraviro disperguojamosios tabletės, kurios vartojamos 4 savaitių ir vyresniems vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg. Tačiau dolutegraviro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 savaitių vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 3 kg, dar neištirti. Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę vaikams ir paaugliams, kuriems pasireiškė atsparumas integrazių grupės inhibitoriui. Šiuo metu turimi duomenys patekti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tivicay galima vartoti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių). Jeigu yra atsparumas integrazių grupei, Tivicay geriausia vartoti kartu su maistu, kad padidėtų ekspozicija (ypač pacientams, kurie turi Q148 mutacijų) (žr. 5.2 skyrių).

Kad būtų mažesnė užspringimo rizika, pacientai turėtų nuryti ne daugiau kaip po vieną tabletę vienu metu, o jei įmanoma, vaikams, kurių kūno masė yra nuo 14 iki mažiau kaip 20 kg, geriausia vartoti disperguojamosios farmacinės formos tabletes.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vaistinių preparatų, turinčių siaurą terapinį langą, kurie yra organinių katijonų 2-ojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 2, OCT2*) substratai, įskaitant, bet neapsiribojant fampridinu (dar vadinamu dalfampridinu), vartojimas (žr. 4.5 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsparumas integrazių grupei, keliantis ypatingą susirūpinimą

Apsisprendžiant vartoti dolutegravirą, esant atsparumui integrazių grupei, reikia atsižvelgti į tai, kad dolutegraviras yra daug mažiau aktyvus prieš virusų padermes, turinčias slaptų antraeilių Q148 + ≥ 2 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mutacijų (žr. 5.1 skyrių). Kokiu mastu dolutegraviras padidina veiksmingumą, esant tokiam atsparumui integrazių grupei, neaišku (žr. 5.2 skyrių).

#### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas vartojant dolutegravirą, kurioms būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimai, įskaitant sunkias kepenų reakcijas. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų požymių arba simptomų (įskaitant, bet ne vien tik sunkų išbėrimą ar išbėrimą, susijusį su kepenų fermentų suaktyvėjimu, karščiavimą, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmus, pūsles, burnos pažaidą, konjunktyvitą, veido edemą, eozinofiliją, angioneurozinę edemą), reikia nedelsiant nutraukti dolutegraviro ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminoransferazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją. Pavėlavus nutraukti gydymą dolutegraviru arba kitomis įtartinomis veikliosiomis medžiagomis pasireiškus padidėjusiam jautrumui, gali pasireikšti gyvybei pavojinga alerginė reakcija.

#### Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) yra sunkus imunodeficitas, simptomų nesukeliantys ar sąlygiškai patogeniški mikroorganizmai gali sukelti uždegiminę reakciją bei sunkias klinikinės būklės arba simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos per pirmąsias kelias savaites ar mėnesius po to, kai buvo pradėtas KARG. Svarbūs pavyzdžiai yra citomegalovirusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcinės ligos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Bet kokius uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, jeigu reikia, pradėti jų gydymą. Be to, buvo pranešta, kad imuninės sistemos atsistatymo atvejais pasitaikė autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas.

Pradėjus gydymą dolutegraviru kai kuriems pacientams, kartu užsikrėtusiems hepatito B ir (arba) C infekcija, buvo stebėtas biocheminių kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas, būdingas imuniteto

atsistatymo sindromui. Rekomenduojama stebėti pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, biocheminius kepenų funkcijos rodmenis. Ypač didelio atidumo reikia pradėdant arba tęsiant veiksmingą palaikomąjį hepatito B gydymą (remiantis gydymo rekomendacijomis) pradėjus gydymą, kurio pagrindą sudaro dolutegraviras, pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę hepatitu B (žr. 4.8 skyrių).

#### Sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos

Pacientams reikia pasakyti, kad dolutegraviras arba bet koks kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

#### Sąveika su vaistiniaisiais preparatais

Tais atvejais, kai yra atsparumas integrasių grupei, reikia vengti veiksnių, kurie mažina dolutegraviro ekspoziciją, įskaitant vaistinių preparatų, kurie mažina dolutegraviro ekspoziciją (pvz., antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio / aliuminio, geležies ir kalcio papildai, multivitaminai ir sužadinantys preparatai, etravirinas [be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių], tipranaviras / ritonaviras, rifampicinas, jonažolių preparatai ir kai kurie antiepilepsiniai vaistiniai preparatai), vartojimą kartu (žr. 4.5 skyrių).

Dolutegraviras padidina metformino koncentracijas. Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradėdant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijų kraujyje kontrolė (žr. 4.5 skyrių). Metforminas eliminuojamas per inkstus ir todėl, vartojant kartu su dolutegraviru, svarbu stebėti inkstų funkciją. Tokio derinio vartojimas gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (3a stadija, kreatinino klirensas [KrKl] 45-59 ml/min.), ir rekomenduojama atsargesnė taktika. Labai svarbu apsvarstyti metformino dozės sumažinimo galimybę.

#### Osteonekrozė

Nors manoma, kad etiologija susijusi su daugeliu veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų, alkoholio vartojimą, sunkų imunitinės sistemos slopinimą, didesnę kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) patyrusiems ilgalaikę KARG ekspoziciją. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia sąnarių diegliai ir skausmai, sąnarių sąstingis arba darosi sunku judėti.

#### Kūno masė ir medžiagų apykaitos parametrai

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Kai kuriais atvejais gauta įrodymų, kad lipidų ir kūno masės pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

#### Lamivudinas ir dolutegraviras

Gydymo dviem vaistiniaisiais preparatais planas, pagal kurį buvo vartotos 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą ir 300 mg lamivudino vieną kartą per parą dozės, buvo tirtas dviejų didelių atsitiktinių imčių, koduotu būdu atliktų tyrimų (*GEMINI 1* ir *GEMINI 2*) metu (žr. 5.1 skyrių). Šis planas tinka tik ŽIV-1 infekcijai gydyti, kai nėra žinomo arba įtariamo atsparumo integrasių inhibitorių grupės vaistiniams preparatams arba lamivudinui.

#### Pagalbinės medžiagos

Vienoje Tivicay tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis dolutegraviro farmakokinetinėms savybėms

Tais atvejais, kai yra atsparumas integrazių grupei, reikia vengti visų veiksmų, kurie mažina dolutegraviro ekspoziciją.

Dolutegraviras eliminuojamas daugiausia metabolizmo veikiant UGT1A1 būdu. Be to, dolutegraviras yra UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ir *BCRP* substratas. Todėl vaistiniai preparatai, kurie sužadina šiuos fermentus, gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje ir mažinti dolutegraviro gydomąjį poveikį (žr. 3 lentelę). Dolutegravirą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina šiuos fermentus, gali padidėti dolutegraviro koncentracija plazmoje (žr. 3 lentelę).

Kai kurie antacidiniai preparatai mažina dolutegraviro absorbciją (žr. 3 lentelę).

##### Dolutegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras neveikė midazolamo (CYP3A4 mėginys). Remiantis tyrimų *in vivo* ir (arba) *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų arba nešiklių, tokių kaip CYP3A4, CYP2C9 ir P-gp substratai, farmakokinetines savybes (daugiau informacijos rasite 5.2 skyriuje).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino organinių katijonų nešiklį 2 (angl. *the organic cation transporter 2 [OCT2]*) inkstuose bei įvairių vaistų ir toksinų pašalinimo nešiklį 1 (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter [MATE]*). Tyrimų *in vivo* duomenimis, pacientams buvo stebėtas kreatinino klirenso sumažėjimas 10-14 % (sekretuojama frakcija priklauso nuo su *OCT2* ir *MATE 1* susijusios pernašos). Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OCT2* ir/arba *MATE 1* (pvz.: fampridino [dar vadinamo dalfampridinu], metformino), koncentracijas plazmoje (žr. 3 lentelę).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino apykaitos inkstuose nešiklius *OAT1* ir *OAT3* (organinių anijonų nešiklius, angl. *the organic anion transporter*). Atsižvelgiant į tai, kad nepastebėta poveikio *OAT* substrato tenofoviro farmakokinetinėms savybėms, *OAT1* slopinimo *in vivo* nesitikima. *OAT3* slopinimas *in vivo* netirtas. Dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OAT3*, koncentracijas plazmoje.

Įrodyta ir esanti teorinė sąveika su pasirinktais antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardyta 3 lentelėje.

##### Sąveikos lentelė

Dolutegraviro sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra išvardyta 3 lentelėje (padidėjimas nurodytas „↑“, sumažėjimas – „↓“, be pokyčių – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl. *area under the concentration versus time curve*) – „AUC“, didžiausia išmatuota koncentracija – „C<sub>max</sub>“, koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje „C<sub>t</sub>“).

### 3 lentelė. Sąveika su vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritis	Sąveika Pokyčio geometrinis vidurkis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
<b>ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai</b>		
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 71\%$ $C_{max} \downarrow 52\%$ $C_{\tau} \downarrow 88\%$  Etravirino ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių mažina dolutegraviro koncentraciją plazmoje. Rekomenduojama kartu su etravirinu be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių vartojamo dolutegraviro dozė suaugusiesiems yra 50 mg du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Dolutegraviro negalima vartoti kartu su etravirinu, nevartojant kartu atazanaviro / ritonaviro, darunaviro / ritonaviro arba lopinaviro / ritonaviro pacientams, kuriems yra atsparumas INI grupės preparatams (daugiau informacijos žr. toliau esančioje lentelėje).
Lopinaviras / ritonaviras + etravirinas	Dolutegraviro ↔ $AUC \uparrow 11\%$ $C_{max} \uparrow 7\%$ $C_{\tau} \uparrow 28\%$  LPV ↔ RTV ↔	Dozės keisti nebūtina.
Darunaviras / ritonaviras + etravirinas	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 25\%$ $C_{max} \downarrow 12\%$ $C_{\tau} \downarrow 36\%$  DRV ↔ RTV ↔	Dozės keisti nebūtina.
Efavirenasas	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 57\%$ $C_{max} \downarrow 39\%$ $C_{\tau} \downarrow 75\%$  Efavireno ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė suaugusiesiems vartojant kartu su efavirenu yra po 50 mg du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Esant atsparumui integrazių grupei reikia apgalvotai skirti kitokius derinius, kurių sudėtyje nėra efavireno (žr. 4.4 skyrių).
Nevirapinas	Dolutegraviro ↓ (Netirta, bet dėl sužadinimo tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip vartojant efavirenzą)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė suaugusiesiems vartojant kartu su nevirapinu yra po 50 mg du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Esant atsparumui integrazių grupei reikia apgalvotai skirti kitokius derinius, kurių sudėtyje nėra nevirapino (žr. 4.4 skyrių).



Rilpivirinas	Dolutegraviro ↔ $AUC \uparrow 12\%$ $C_{max} \uparrow 13\%$ $C_{\tau} \uparrow 22\%$  Rilpivirino ↔	Dozės keisti nebūtina.
<i>Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofoviras	Dolutegraviro ↔ $AUC \uparrow 1\%$ $C_{max} \downarrow 3\%$ $C_{\tau} \downarrow 8\%$  Tenofoviro ↔	Dozės keisti nebūtina.
<i>Proteazės inhibitoriai</i>		
Atazanaviras	Dolutegraviro ↑ $AUC \uparrow 91\%$ $C_{max} \uparrow 50\%$ $C_{\tau} \uparrow 180\%$  Atazanaviro ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nebūtina.  Negalima vartoti didesnių kaip 50 mg du kartus per parą Tivicay dozių kartu su atazanaviru (žr. 5.2 skyrių), nes trūksta duomenų.
Atazanaviras / ritonaviras	Dolutegraviro ↑ $AUC \uparrow 62\%$ $C_{max} \uparrow 34\%$ $C_{\tau} \uparrow 121\%$  Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nebūtina.  Negalima vartoti didesnių kaip 50 mg du kartus per parą Tivicay dozių kartu su atazanaviru (žr. 5.2 skyrių), nes trūksta duomenų.
Tipranaviras / ritonaviras (TPV + RTV)	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 59\%$ $C_{max} \downarrow 47\%$ $C_{\tau} \downarrow 76\%$ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė suaugusiems vartojant kartu su tipranaviru / ritonaviru yra po 50 mg du kartus per parą, kai nėra atsparumo integrazių grupei. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Pasireiškus atsparumui integrazių grupei, reikia vengti vartoti tokį derinį (žr. 4.4 skyrių).
Fosamprenaviras / ritonaviras (FPV + RTV)	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 35\%$ $C_{max} \downarrow 24\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Kai nėra atsparumo integrazių grupei, dozės keisti nebūtina. Esant atsparumui integrazių grupei, reikia apgalvotai skirti kitokius derinius, kurių sudėtyje nėra fosamprenaviro / ritonaviro.
Darunaviras / ritonaviras	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 22\%$ $C_{max} \downarrow 11\%$ $C_{24} \downarrow 38\%$	Dozės keisti nebūtina.

	(UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	
Lopinaviras / ritonaviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Dozės keisti nebūtina.
<b>Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai</b>		
Daklatasviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 %  Daklatasviro ↔	Daklatasviras kliniškai reikšmingai nekeičia dolutegraviro koncentracijos plazmoje. Dolutegraviras nekeičia daklatasviro koncentracijos plazmoje. Dozės keisti nebūtina.
<b>Kiti vaistiniai preparatai</b>		
<i>Kalio kanalų blokatoriai</i>		
Fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu)	Fampridino ↑	Dėl OCT2 nešiklio slopinimo gali padidėti kartu su dolutegraviru vartojamo fampridino koncentracija plazmoje ir tai gali sukelti traukulių priepuolius. Vartojimas kartu netirtas. Fampridino negalima vartoti kartu su dolutegraviru.
<i>Vaistiniai preparatai traukuliams gydyti</i>		
Karbamazepinas	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Rekomenduojama kartu su karbamazepinu vartojamo dolutegraviro dozė suaugusiesiems yra 50 mg du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra atsparumas INI grupės preparatams, vietoj karbamazepino reikia vartoti kitokius vaistinius preparatus.
Okskarbazepinas Fenitoinas Fenobarbitalis	Dolutegraviro ↓ (Netirta, bet tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Rekomenduojama kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais vartojamo dolutegraviro dozė suaugusiesiems yra 50 mg du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra atsparumas INI grupės preparatams, reikia vartoti kitokius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje nėra šių metabolizmą sužadinančių veikliųjų medžiagų.
<i>Azolų grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</i>		
Ketokonazolas Flukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Vorikonazolas	Dolutegraviro ↔ (Netirta)	Dozės keisti nebūtina. Remiantis tyrimų su kitais CYP3A4 inhibitoriais duomenimis, žymaus padidėjimo nesitikima.
<i>Vaistažolių preparatai</i>		
Jonažolių preparatai	Dolutegraviro ↓ (Netirta, bet tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos)	Rekomenduojama kartu su jonažolių preparatais vartojamo dolutegraviro dozė suaugusiesiems yra 50 mg du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra atsparumas INI

	sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	grupės preparatams, reikia vartoti kitokius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje nėra jonažolių.
<i>Antacidiniai preparatai ir papildai</i>		
Antacidiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio / aliuminio	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	Antacidinius preparatus, kurių sudėtyje yra magnio / aliuminio, reikia išgerti kitu laiku nei vartojamas dolutegraviras (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms arba likus ne mažiau kaip 6 valandoms).
Kalcio papildai	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	Kalcio papildus, geležies papildus ir multivitaminus reikia išgerti kitu laiku nei vartojamas dolutegraviras (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms arba likus ne mažiau kaip 6 valandoms).
Geležies papildai	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	
Multivitaminai	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	
<i>Kortikosteroidai</i>		
Prednizonas	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>24</sub> ↑ 17 %	Dozės keisti nebūtina.
<i>Vaistiniai preparatai diabetui gydyti</i>		
Metforminas	Metformino ↑ Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą: metformino AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro du kartus per parą: metformino AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti kartu su dolutegraviru skiriamo metformino dozės sumažinimo galimybę, nes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė pieno rūgšties acidozės rizika dėl padidėjusios metformino koncentracijos (žr. 4.4 skyrių).
<i>Vaistiniai preparatai mikobakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti</i>		
Rifampicinas	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė suaugusiems vartojant kartu su rifampicinu yra po 50 mg du kartus per parą, kai nėra atsparumo integracijų grupei. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Pasireiškus atsparumui

		integrazių grupei, reikia vengti vartoti tokį derinį (žr. 4.4 skyrių).
Rifabutinas	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nebūtina.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis (EE) ir norelgestrominas (NGMN)	Dolutegraviro ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegraviras nesukėlė farmakodinaminio poveikio liuteinizuojančiam hormonui (LH), folikulus stimuliuojančiam hormonui (FSH) ir progesteronui. Kartu su dolutegraviru vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nebūtina.
<i>Analgetikai</i>		
Metadonas	Dolutegraviro ↔  Metadono ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nebūtina.

### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys (VAM) turi būti informuotos apie galimą nervinio vamzdelio pažaidos riziką vartojant dolutegravirą (žr. toliau), įskaitant veiksmingų kontracepcijos priemonių aptarimą.

Jeigu moteris planuoja pastoti, su paciete reikia aptarti tolimesnio gydymo dolutegraviru naudą ir riziką.

### Nėštumas

Vartojimo žmonėms patirtis, gauta atlikus gimimo rezultatų stebėjimo tyrimą Botsvanoje, rodo nedidelį nervinio vamzdelio pažaidos padažnėjimą: 7 atvejai po 3 591 gimdymo (0,19 %; 95 % PI 0,09 %; 0,40 %), kai motinos pastojimo metu buvo gydytos pagal planus, kurių sudėtyje yra dolutegraviro, palyginti su 21 atveju po 19 361 gimdymo (0,11 %; 95 % PI 0,07 %, 0,17 %), kai motinos pastojimo metu buvo gydytos pagal planus, kurių sudėtyje dolutegraviro nėra.

Nervinio vamzdelio pažaidos dažnis bendrojoje populiacijoje yra nuo 0,5 iki 1 atvejo 1 000 gyvų gimusių naujagimių (0,05-0,1 %). Nervinio vamzdelio pažaida dažniausiai atsiranda per pirmąsias 4 embriono vystymosi po pastojimo savaites (maždaug 6 savaitės po paskutiniųjų menstruacijų). Jeigu vartojant dolutegravirą nėštumas diagnozuojamas per pirmąjį trimestrą, su paciete reikia aptarti tolimesnio gydymo dolutegraviru naudą ir riziką, palyginant su pakeitimu į kitą antiretrovirusinio gydymo planą, atsižvelgiant į gestacinį amžių ir kritinį laikotarpį nervinio vamzdelio pažaidai atsirasti.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo registro duomenų analizė nerodo didžiųjų apsigimimų rizikos padidėjimo 600 moterų, kurios nėštumo metu vartojo dolutegravirą, bet šiuo metu turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima įvertinti nervinio vamzdelio pažeidimo riziką.

Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims, įskaitant nervinio vamzdelio pažeidimą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Duomenys apie ekspoziciją daugiau kaip 1 000 nėštumų antrąjį ar trečiąjį trimestrais nerodo toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui rizikos padidėjimo. Dolutegravirą galima vartoti antrąjį ar trečiąjį nėštumo trimestrais, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Dolutegraviras prasiskverbia per žmogaus placentą. Vartojant su ŽIV gyvenančioms nėščioms moterims, dolutegravirą koncentracijos vaisiaus virkštelėje mediana buvo maždaug 1,3 karto didesnė, palyginti su koncentracija motinos periferinėje plazmoje.

Informacijos apie dolutegravirą poveikį naujagimiui nepakanka.

### Žindymas

Mažas dolutegravirą kiekis išsiskiria į motinos pieną (nustatyta, kad dolutegravirą koncentracijos motinos piene ir plazmoje santykio mediana yra 0,033). Informacijos apie dolutegravirą poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

### Vaisingumas

Duomenų apie dolutegravirą poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais dolutegravirą poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientams reikia pasakyti, kad gydymo dolutegraviru metu buvo pranešta apie svaigulį. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į dolutegravirą.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausia nepageidaujama reakcija, kuri buvo nustatyta vienam pacientui, buvo padidėjusio jautrumo reakcija: tai buvo išbėrimas ir sunkus poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių). Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos į gydymą buvo pykinimas (13 %), viduriavimas (18 %) ir galvos skausmas (13 %).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent jau galimai susijusiomis su dolutegraviru, yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ).

#### 4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Nedažnas	Padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.4 skyrių)
	Nedažnas	Imuniteto atsistatymo sindromas (žr. 4.4 skyrių) **
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Dažnas	Nemiga
	Dažnas	Nenormalūs sapnai
	Dažnas	Depresija
	Dažnas	Nerimas
	Nedažnas	Panikos priepuolis
	Nedažnas	Mintys apie savižudybę*, bandymas nusižudyti* * ypač pacientams, kuriems jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinė liga.
	Retas	Įvykdyta savižudybė* * ypač pacientams, kuriems jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinė liga.
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnas	Pykinimas
	Labai dažnas	Viduriavimas
	Dažnas	Vėmimas
	Dažnas	Pilvo pūtimas
	Dažnas	Viršutinės pilvo dalies skausmas
	Dažnas	Pilvo skausmas
	Dažnas	Diskomfortas pilve
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas
	Nedažnas	Hepatitis
	Retas	Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, bilirubino koncentracijos padidėjimas ***
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Dažnas	Išbėrimas
	Dažnas	Niežulys
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Nedažnas	Artralgija
	Nedažnas	Mialgija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Dažnas	Nuovargis
<b>Tyrimai</b>	Dažnas	Kreatinfosfokinazės (KFK) suaktyvėjimas, kūno masės padidėjimas.

\*\* Žr. toliau skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

\*\*\* Kartu su transaminazių aktyvumo padidėjimu.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Laboratorinių biocheminių tyrimų duomenų pokyčiai*

Per pirmąsias gydymo dolutegraviru savaites padidėjo kreatinino koncentracija serume ir padidėjimas išsilaikė 48 savaites. Vidutinis pokytis po 48 gydymo savaičių, palyginti su pradine koncentracija, buvo 9,96 μmol/l. Gydant pagal įvairius pagrindinio gydymo planus, kreatinino koncentracijų serume padidėjimas buvo panašus. Šie pokyčiai laikomi kliniškai nereikšmingais, nes jie nesuję su glomerulų filtracijos greičio pokyčiais.

### *Kartu esanti hepatito B ar C infekcija*

III fazės tyrimuose buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, su sąlyga, kad pradiniai kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenys nebūtų daugiau kaip 5 kartus didesni už viršutinę normos ribą (VNR). Bendrai saugumo duomenys pacientams, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, buvo panašūs į stebėtus pacientams, neužsikrėtusiems hepatito B arba C infekcija, nors AST ir ALT sutrikimų dažnis buvo didesnis pacientų, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, pogrupyje visose gydymo grupėse. Kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenų padidėjimas, būdingas imuniteto atsistatymo sindromui, buvo stebėtas kai kuriems tiriamiesiems, kuriems pradėdant gydymą dolutegraviru, kartu buvo hepatito B ir (arba) C infekcija, ypač tiems, kurie nutraukė gydymą vaistiniais preparatais nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

### *Imuninės reaktyvacijos sindromas*

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradėdant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančių arba likusių sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltas infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą). Vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daugeliui mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas (žr. 4.4 skyrių).

### *Medžiagų apykaitos parametrai*

Antiretrovirusinės terapijos metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Remiantis turimais tebevykstančių P1093 (ING112578) ir *ODYSSEY* (201296) tyrimų, kuriuose dalyvauja 172 kūdikiai, vaikai ir paaugliai (4 savaičių ir vyresni, bet jaunesni kaip 18 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg) ir vartoja rekomenduojamas plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių dozes vieną kartą per parą, duomenimis, papildomo pobūdžio nepageidaujamų reakcijų, be jau stebėtų suaugusiųjų populiacijoje, nepastebėta.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenys apie dolutegraviro perdozavimą šiuo metu yra riboti.

Ribota vienkartinės per didelės dozės (iki 250 mg sveikam tiriamajam) pavartojimo patirtis specifinių simptomų ar požymių neparodė, išskyrus išvardytus nepageidaujamų reakcijų sąrašė.

Tolimesnis gydymas turi būti skiriamas pagal klinikinės indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas. Specifinio gydymo dolutegraviro perdozavimo atveju nėra. Jeigu reikia, vaistinio preparato perdozavusiam pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir pacientą tinkamai stebėti. Daug dolutegraviro prisijungia prie plazmos baltymų, todėl nesitikima, kad daug jo pasišalintų iš organizmo dializės metu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, kiti priešvirusiniai vaistiniai preparatai. ATC kodas – J05AJ03.

#### Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą deoksiribonukleino rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

#### Farmakodinaminis poveikis

##### *Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje*

Dolutegraviro  $IC_{50}$  įvairioms laboratorinėms padermėms naudojant *PBMC* (periferinio kraujo mononuklearines ląsteles) buvo 0,5 nmol, o naudojant *MT-4* (transformuotų T limfocitų) ląsteles – nuo 0,7 iki 2 nmol ribose. Panašios  $IC_{50}$  buvo nustatytos klinikiniais izoliatams be didelių skirtumų tarp potipių. A, B, C, D, E, F ir G bei O grupės 24 ŽIV-1 izoliatų vidutinis  $IC_{50}$  rodmuo buvo 0,2 nmol (kitimo sritis 0,02-2,14). Trijų (3) ŽIV-2 izoliatų vidutinis  $IC_{50}$  buvo 0,18 nmol (kitimo sritis 0,09-0,61).

##### *Antivirusinis aktyvumas vartojant kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais*

Vartojant dolutegravirą kartu su kitais tirtais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (stavudinu, abakaviru, efavirenzu, nevirapinu, lopinaviru, amprenaviru, enfuvirtidu, maraviroku ir raltegraviru), antagonistinio poveikio *in vitro* nepastebėta. Be to, antagonistinio dolutegraviro ir adefoviro poveikio nepastebėta ir ribavirinas neturėjo aiškios įtakos dolutegraviro aktyvumui.

##### *Poveikis žmogaus serume*

Tiriant 100 % žmogaus serumo, dėl susijungimo su baltymais aktyvumas pakito vidutiniškai 75 kartus, dėl to atsižvelgiant į baltymų kiekį,  $IC_{90}$  buvo 0,064 µg/ml.

#### Atsparumas

##### *Atsparumas in vitro*

Tiriant atsparumo atsiradimą *in vitro*, buvo naudojami serijiniai pasažai. Naudojant ŽIV-1 IIIB laboratorines padermes 112 dienų pasažo metu, mutacijų atranka buvo lėta, susijusi su *S153Y* ir *F* pozicijomis, dėl kurios jautrumas pakito daugiausiai 4 kartus (2-4 kartų ribose). Tokių mutacijų neatsirado pacientams, gydytiems dolutegraviru klinikinių tyrimų metu. Naudojant *NL432* padermes, buvo išskirtos *E92Q* (pakitimas kartais, angl. *fold change*, *FC 3*) ir *G193E* (taip pat *FC 3*) mutacijos. *E92Q* mutacija atsirado pacientams, kuriems prieš pradedant tyrimą, buvo atsparumas raltegravirui, gydytiems dolutegraviru (įvardintos kaip antrinės mutacijos vartojant dolutegravirą).

Tolimesniuose atrankos eksperimentuose, kuriuose buvo naudoti B potipio klinikiniai izoliatai, *R263K* mutacijos buvo pastebėtos visuose penkiuose izoliatuose (po 20 savaičių ar vėliau). Tiriant C (n = 2) ir A / G (n = 2) potipių izoliatus, integrazės *R263K* mutacija buvo išskirta tik viename izoliate, o *G118R* – dviejuose izoliatuose. Apie *R263K* buvo pranešta dviem atskiriems klinikinėje programoje dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, bet jie nebuvo gydyti INI, iš kurių organizmo buvo išskirti B ir C potipių izoliatai, bet jautrumas dolutegravirui *in vitro* nepakito. *G118R* mažina mutantų, kurių šios sritys yra paveiktos (*FC 10*), jautrumą dolutegravirui, bet jų nebuvo aptikta pacientams, vartojusiems dolutegravirą III fazės tyrimų programos metu.

Raltegraviro / elvitegraviro pirminės mutacijos (*Q148H/R/K*, *N155H*, *Y143R/H/C*, *E92Q* ir *T66I*), būdamos vienintelėmis mutacijomis, nekeičia jautrumo dolutegravirui *in vitro*. Kai kartu su šiomis



pirminėmis mutacijomis eksperimentuose su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, buvo papildomų mutacijų, kurios buvo įvardintos kaip antrinės su integrasių inhibitoriais (raltegraviru / elvitegraviru) susijusios mutacijos, jautrumas dolutegravirui vis dar nepakito ( $FC < 2$ , palyginti su laukinio tipo virusais), išskyrus *Q148* mutacijos atvejais, kai kartu esant kai kurioms antrinėms mutacijoms, buvo stebėtas 5-10 ar didesnis  $FC$ . *Q148* mutacijų (H / R / K) įtaka buvo patikrinta ir pasažo eksperimentais su mutantais, turinčiais paveiktą sritį. Serijinių pasažų su *NL432* paderme duomenimis, pradedant mutantais, turinčiais paveiktą sritį, *NI55H* ar *E92Q* padermių, tolimesnės atsparumo atrankos nepastebėta ( $FC$  nepakito maždaug 1). Priešingai, pradedant mutantais, turinčiais užslėptą mutaciją *Q148H* ( $FC$  1), buvo pastebėta įvairių antrinių mutacijų, dėl kurių  $FC$  rodmenys padidėjo iki  $> 10$ .

Kliniškai reikšminga fenotipinio pokyčio riba ( $FC$ , palyginti su laukinio tipo virusais) nenustatyta. Rezultatus geriau prognozuoti pagal genotipinį atsparumą.

Buvo įvertintas 705 raltegravirui atsparių izoliatų, išskirtų iš raltegravirą vartojusių pacientų organizmo, jautrumas dolutegravirui. Dolutegraviro  $FC$  94 % iš 705 klinikinių izoliatų buvo mažesnis arba lygus 10.

#### *Atsparumas in vivo*

Anksčiau negydytų pacientų, vartojusių dolutegravirą + 2 NATI vaistinius preparatus IIb ir III fazės tyrimų metu, duomenimis, atsparumo integrasių ar NATI grupių vaistiniams preparatams atsiradimo nepastebėta (n = 1 118, remiantis 48-96 savaitių stebėjimo duomenimis). Remiantis anksčiau negydytų pacientų, vartojusių dolutegravirą + lamivudiną *GEMINI* tyrimų metu (n = 716), 144-osios savaitės duomenimis, nepastebėta, kad būtų pasireiškęs atsparumas integrasių inhibitorių ar NATI grupių vaistiniams preparatams.

Remiantis pacientų, kuriems pirmesnis gydymas buvo neveiksmingas, bet jie nebuvo gydyti integrasių grupės vaistiniais preparatais (*SAILING* tyrimas), duomenimis, 4 iš 354 pacientų (remiantis 48 savaitių stebėjimo duomenimis), gydytų dolutegraviru, kuris buvo vartotas kartu su tyrėjo parinktu pagrindiniu gydymo planu (PGP), buvo nustatytos su integrasių inhibitoriais susijusios mutacijos. Dviem iš šių keturių tiriamųjų buvo nustatyta unikali *R263K* integrasių mutacija, kuriai esant, didžiausias  $FC$  buvo 1,93, vienam tiriamajam buvo polimorfinė *V151V/I* integrasių mutacija, kuriai esant, didžiausias  $FC$  buvo 0,92, bei vienas tiriamasis turėjo integrasių mutaciją prieš pradedant tyrimą ir buvo manoma, kad jis buvo vartojęs integrasių arba užsikrėtęs integrasių atspariais virusais nuo kito žmogaus. Be to, buvo išskirta *R263K* mutacija *in vitro* (žr. anksčiau).

Atsparumo integrasių grupės vaistiniams preparatams (*VIKING-3* tyrimas) atvejais buvo išskirtos toliau išvardytos mutacijos 32 pacientui, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas pagal apibūdinimą protokole (VNVPAP) per 24 savaitių laikotarpį ir turintiems porinį genotipą (visi gydyti 50 mg dolutegraviro doze du kartus per parą + vaistiniais preparatais pagal optimizuotą gydymo planą): *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) ir *NI55H* (n = 1) bei *E157E/Q* (n = 1). Integrasių atsparumas gydymo metu paprastai pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo *Q148* mutacija (prieš pradedant tyrimą arba remiantis istorijos duomenimis). Dar penkiems tiriamiesiems pasireiškė VNVPAP tarp 24-osios ir 48-osios savaitių, o 2 iš šių 5 tiriamųjų turėjo gydymo sukeltą mutaciją. Buvo stebėtos *L74I* (n = 1), *NI55H* (n = 2) gydymo sukeltos mutacijos ar mutacijų deriniai.

*VIKING-4* tyrimo metu buvo tirtas gydymas dolutegraviru (kartu su optimaliu pagrindiniu gydymu) pacientams, kurie patikros metu turėjo pirminį genotipinį atsparumą INI grupės preparatams (30 pacientų). Stebėtos gydymo sukeltos mutacijos atitiko tas, kurios buvo stebėtos *VIKING-3* tyrimo metu.

Penkiems iš 159 vaikų populiacijos pacientų, kurių atsakas į pirmesnę gydymą buvo nepakankamas, bet kurie nebuvo gydyti integrasių grupės vaistiniais preparatais, vartojant dolutegravirą kartu su tyrėjo pasirinktu pagrindinio gydymo planu, buvo pastebėta su integrasių inhibitoriais susijusi *G118R* mutacija. Keturi iš šių 5 dalyvių turėjo šias papildomas su integrasių susijusias mutacijas: *L74M*, *E138E/K*, *E92E/Q* ir *T66I*. Keturių iš 5 dalyvių, kuriems atsirado *G118R*, buvo prieinami fenotipo

duomenys. Šių keturių dalyvių dolutegraviro *FC* (pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo virusais) rodmenų kitimo sritis buvo nuo 6 iki 25 kartų.

### Poveikis elektrokardiogramai

Svarbaus poveikio QTc intervalui nepastebėta vartojant dozes, kurios viršijo gydomąsias dozes maždaug tris kartus.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### Pirmiau negydytiems pacientams

Dolutegraviro veiksmingumo ŽIV užsikrėtusiems anksčiau negydytiems tiriamiesiems duomenys pagrįsti 96 savaitių duomenų, gautų dviejų atsitiktinių imčių tarptautinių dvigubai koduotų aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų *SPRING-2* (ING113086) ir *SINGLE* (ING114467) metu, analize. Šiuos duomenis patvirtino 96 savaitių atviru būdu atliktas atsitiktinių imčių veikliąja medžiaga kontroliuojamas tyrimas *FLAMINGO* (ING114915) ir papildomi duomenys buvo gauti atviros *SINGLE* tyrimo fazės iki 144 savaitių metu. Suaugusiųjų gydymo dolutegraviru kartu su lamivudinu veiksmingumas pagrįstas duomenimis 144-ąją savaitę, gautais dviejų identišku 148 savaitių trukmės atsitiktinių imčių, daugiacentrių, dvigubai koduotu būdu atliktu, ne prastesnio vaistinio preparato poveikio tyrimų *GEMINI 1* (204861) ir *GEMINI 2* (205543) metu.

*SPRING-2* tyrimo duomenimis, 822 suaugę tiriamieji buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir išgėrė ne mažiau kaip vieną dozę arba 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą, arba 400 mg raltegraviro (RAL) du kartus per parą, abiem atvejais tiriamieji kartu vartojo arba ABC / 3TC, arba TDF / FTC. Prieš pradėdant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 36 metai, 14 % iš jų buvo moteriškos lyties, 15 % – ne baltaodžiai, 11 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija ir 2 % buvo nustatyta C klasė pagal CDC (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) (šios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios).

*SINGLE* tyrimo duomenimis, 833 tiriamieji buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir išgėrė ne mažiau kaip vieną dozę arba 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą kartu vartodami pastovias abakaviro ir lamivudino dozes (dolutegraviras + ABC / 3TC), arba gėrė pastovias efavirenzo, tenofoviro ir emtricitabino dozes (EFV / TDF / FTC). Prieš pradėdant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 35 metai, 16 % iš jų buvo moteriškos lyties, 32 % – ne baltaodžiai, 7 % kartu buvo užsikrėtę hepatito C infekcija ir 4 % buvo nustatyta C klasė pagal CDC (šios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios).

*SPRING-2* ir *SINGLE* tyrimų pirminė vertinamoji baigtis ir kitos baigtys 48-ąją savaitę (įskaitant baigtis, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius lydinčiuosius kintamuosius) nurodytos 5 lentelėje.

**5 lentelė. Atsakas *SPRING-2* ir *SINGLE* tyrimų 48-ą savaitę (momentinis algoritmas, < 50 kopijų/ml)**

	<i>SPRING-2</i>		<i>SINGLE</i>	
	50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą + 2 NATI N = 411	RAL 400 mg du kartus per parą + 2 NATI N = 411	50 mg dolutegraviro + ABC/3TC vieną kartą per parą N = 414	EFV/TDF/FTC vieną kartą per parą N = 419
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Skirtumas tarp gydymo būdų *	2,5 % (95 % PI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % PI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	5 %	8 %	5 %	6 %

<b>ŽIV-1 RNR &lt; 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinį lydinčių kintamuosius</b>				
<b>Pradinė virusų koncentracija (kopijų/ml)</b>				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
<b>Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm<sup>3</sup>)</b>				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
nuo 200 iki < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
<b>Pagrindinio gydymo plano NATI</b>				
ABC / 3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	N/D	N/D
TDF / FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	N/D	N/D
<b>Lytis</b>				
Vyriška	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Moteriška	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
<b>Rasė</b>				
Baltaodžiai	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerikiečiai / afrikiečiai / kiti	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
<b>Amžius (metais)</b>				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
CD4 pokyčio mediana, palyginti su pradiniu kiekiu	230	230	246‡	187‡
<p>* Atsižvelgiant į pradinį slauksniavimo veiksmus.  † Įskaitant tiriamuosius, kurių PGP buvo pakeistas į naują grupę arba PGP nebuvo leidžiama keisti pagal protokolą, arba dėl nepakankamo veiksmingumo anksčiau 48 savaitės (tik SPRING-2), tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą anksčiau 48 savaitės dėl nepakankamo arba išnykusio veiksmingumo, ir tiriamuosius, kuriems buvo nustatyta ≥ 50 kopijų per 48 savaitių laikotarpį.  ‡ Koreguotas vidutinis skirtumas tarp gydymo būdų buvo statistiškai reikšmingas (p &lt; 0,001).</p>				

SPRING-2 tyrimo 48-ąją savaitę dolutegraviras buvo ne mažiau veiksmingas už raltegravirą, o remiantis SINGLE tyrimo duomenimis, dolutegraviro + ABC / 3TC derinys buvo pranašesnis už efavirenzo / TDF / FTC derinį (p = 0,003) (pirmiau esanti 5 lentelė). Remiantis SINGLE tyrimo duomenimis, laikotarpio iki tol, kol pasireiškė virusų slopinimas, mediana buvo trumpesnė dolutegraviru gydytiems pacientams (28 paros palyginti su 84, p < 0,0001, analizės metodas nustatytas prieš tyrimą ir pritaikytas daugialypei analizei).

96-ąją savaitę rezultatai atitiko 48-osios savaitės rezultatus. SPRING-2 tyrimo metu dolutegraviras vis tiek buvo ne mažiau veiksmingas už raltegravirą (virusų slopinimas 81 % pacientų, palyginti su 76 %), o CD4 kiekio pokyčio mediana buvo atitinkamai 276, palyginti su 264 ląstelėmis/mm<sup>3</sup>. Remiantis SINGLE tyrimo duomenimis, dolutegraviro + ABC / 3TC derinys vis dar buvo pranašesnis už EFV / TDF / FTC derinį (virusų slopinimas 80 % pacientų, palyginti su 72 %, skirtumas tarp gydymo būdų 8,0 % (2,3, 13,8), p = 0,006, o koreguotasis vidutinis CD4 kiekio pokytis buvo atitinkamai 325,

palyginti su 281 ląstele/ mm<sup>3</sup>. Atviros *SINGLE* tyrimo fazės 144-ąją savaitę dolutegraviro + ABC / 3TC grupėje buvo palaikomas didesnis virusų slopinimas (71 %), palyginti su EFV / TDF / FTC grupe (63 %), skirtumas tarp gydymo būdų buvo 8,3 % (2,0, 14,6).

Remiantis atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių veikliąja medžiaga kontroliuojamo *FLAMINGO* (ING114915) tyrimo duomenimis, 484 ŽIV-1 užsikrėtę, pirmiau antiretrovirusinių vaistinių preparatų nevartoję suaugusieji gėrė vieną dozę arba 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą (n = 242), arba 800 mg/100 mg darunaviro / ritonaviro (DRV/r) vieną kartą per parą (n = 242), abiem atvejais tiriamieji kartu vartojo arba ABC / 3TC, arba TDF / FTC. Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 34 metai, 15 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 28 % ne baltaodžiai, 10 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija ir 3 % turėjo C grupės CDC. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios. Virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) 48-ąją savaitę dolutegraviro grupėje buvo dažnesnis (90 %) nei DRV / r grupėje (83 %). Koreguotasis dalies skirtumas ir 95 % PI buvo 7,1 % (0,9, 13,2), p = 0,025. Virusų slopinimas 96-ąją savaitę dolutegraviro grupėje buvo didesnis (80 %), palyginti su DRV/r grupe (68 %), koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų buvo [dolutegraviras-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % PI: [4,7, 20,2].

Remiantis identišku 148 savaitių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktų *GEMINI 1* (204861) ir *GEMINI 2* (205543) tyrimų duomenimis, 1 433 suaugusiems, ŽIV-1 užsikrėtusiems, antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais anksčiau negydytiems tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti 50 mg dolutegraviro kartu su 300 mg lamivudino vieną kartą per parą pagal gydymo dviem vaistinėmis preparatais planą arba 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą kartu su pastoviu TDF / FTC dozių deriniu pagal gydymo trimis vaistinėmis preparatais planą. Tiriamieji į tyrimą buvo priimti, kai atrankos metu jų ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo nuo 1 000 kopijų/ml iki ≤ 500 000 kopijų/ml. Pradedant tyrimą, remiantis apibendrintais tyrimų duomenimis, pacientų amžiaus mediana buvo 33 metai, 15 % pacientų buvo moteriškos lyties, 31 % – ne baltųjų rasės, 6 % – kartu buvo užsikrėtę hepatito C infekcija ir 9 % buvo nustatyta 3 CDC stadija. Maždaug vienas trečdalis pacientų buvo užsikrėtę ne B potipio ŽIV. Šios savybės tarp gydymo grupių buvo panašios. Virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) 48-ąją savaitę gydymo dolutegraviru kartu su lamivudinu grupėje buvo ne blogesnis nei gydymo dolutegraviru kartu su TDF / FTC grupėje (kaip parodyta 6 lentelėje). Apibendrintos analizės duomenys atitiko individualių tyrimų duomenis, kurių metu buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis (tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalies skirtumas pagal momentinį duomenų rinkimo algoritmą). Koreguotasis skirtumas *GEMINI 1* tyrimo metu buvo -2,6 % (95 % PI: -6,7; 1,5), o *GEMINI 2* tyrimo duomenimis, -0,7 % (95 % PI: -4,3; 2,9), su prieš tyrimą apibrėžta 10 % ne prastesnio vaistinio preparato riba.

**6 lentelė. Atsakas (< 50 kopijų/ml, momentiniai duomenys) *GEMINI 1* + 2 tyrimo metu, apibendrinti duomenys 48-ąją savaitę**

	<b>Dolutegraviras + 3TC (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegraviras + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)</b>
Visi pacientai	655/716 (91)	669/717 (93)
	koreguotasis skirtumas -1,7 % (PI 95, -4,4, 1,1) <sup>a</sup>	
Pagal pradinę ŽIV-1 RNR		
≤ 100 000 kopijų/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopijų/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Pagal CD4+		
≤ 200 kopijų/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 kopijų/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Pagal ŽIV-1 potipį		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Ne B	231/249 (93)	217/229 (95)
Atkrytis iki 48 savaitės <sup>b</sup>	6 (< 1)	4 (< 1)

Vidutinis CD4 kiekio pokytis 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, kopijų/mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> Koreguota, atsižvelgiant į pradinius stratifikacijos veiksnius: ŽIV-1 RNR koncentracijas plazmoje (≤ 100 000 kopijų/ml, palyginti su > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių kiekį (≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> , palyginti su > 200 kopijų/mm <sup>3</sup> ). <sup>b</sup> Patvirtintos ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje ≥ 200 kopijų/ml po pirmiau patvirtinto slopinimo < 200 kopijų/ml.		

96-ąją ir 144-ąją savaites GEMINI tyrimuose 95 % patikimumo intervalo apatinė riba, kai buvo nustatytas koreguotas gydymo skirtumas tarp asmenų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo < 50 kopijų/ml (apibendrinti duomenys), buvo didesnė nei -10 % nenuvertėjimo riba atskiriems tyrimams ir bendrai analizei, žr. 7 lentelę.

**7 lentelė. Virusologiniai rezultatai (momentinių duomenų algoritmas) GEMINI 1 + 2, apibendrinti duomenys 96-ąją ir 144-ąją savaitę**

	GEMINI-1 ir GEMINI-2 apibendrinti duomenys*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	96 savaitė		144 savaitė	
<b>ŽIV-1 RNR &lt;50 kopijų/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Skirtumas tarp gydymo būdų<sup>†</sup></b> (95 % pasitikėjimo intervalai)	-3.4 % (-6.7, 0.0)		-1.8 % (-5.8; 2.1)	
<b>Virusinio atsako nebuvimas</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Priežastys</u>				
Lango periodo duomenys ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nutraukta, trūksta veiksmingumo	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Nutraukta, kitos priežastys ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Pokyčiai ARG	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Virusologinių duomenų 96 /144 savaičių laikotarpiu nėra</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Priežastys</u>				
Tyrimas nutrauktas dėl INR ar mirties	3 %	3 %	4 %	4 %
Tyrimas nutrauktas dėl kitų priežasčių	8 %	5 %	11 %	9 %
Neatliktas tolimesnis tyrimas	3 %	1 %	3 %	3 %
Atšaukė sutikimą	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokolo nukrypimai	1 %	1 %	2 %	1 %
Gydytojų sprendimas	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Trūksta duomenų lango periodo tyrime	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG= Dolutegraviras				
* Bendros analizės rezultatai atitinka atskirų tyrimų rezultatus.				
<sup>†</sup> Remiantis CMH stratifikuota analize, koreguojama atsižvelgiant į šiuos pradinius stratifikacijos veiksnius: ŽIV-1 RNR plazmoje (≤ 100 000 kopijų/ml, palyginti su > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių skaičiumi (≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> , palyginti su > 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> ). Apibendrinta analizė taip pat buvo suskirstyta pagal tyrimą. Vertinama naudojant ne mažesnio nei 10 % skirtumo ribą. N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje				

Vidutinis CD4+ T-ląstelių skaičiaus padidėjimas iki 144-osios savaitės buvo 302 ląstelės/mm<sup>3</sup> dolutegraviro ir lamivudino grupėje ir 300 ląstelių/mm<sup>3</sup> dolutegraviro ir tenofoviro/emtricitabino grupėje.

Gydymo sukeltas atsparumas pirmiau negydytiems pacientams, kuriems gydymas buvo neveiksmingas Per 96 *SPRING-2*, *FLAMINGO* tyrimų savaites ir 144 *SINGLE* tyrimo savaites nebuvo pastebėta gydymo sukulto pirminio atsparumo integrazių ar NATI grupės vaistiniams preparatams atvejų grupėse, kuriose buvo vartotas dolutegraviras. Palyginamųjų vaistinių preparatų grupėse taip pat nebuvo gydymo sukulto atsparumo atvejų pacientams, gydytiems darunaviru / r *FLAMINGO* tyrimo metu. Remiantis *SPRING-2* tyrimo duomenimis, keturiems pacientams RAL grupėje gydymas buvo neveiksmingas, atsiradus pagrindinėms NATI mutacijoms, ir vienam pacientui, kuriam pasireiškė atsparumas raltegravirui. Remiantis *SINGLE* tyrimo duomenimis, šešiams EFV / TDF / FTC grupės pacientams gydymas buvo neveiksmingas atsiradus mutacijoms, susijusioms su atsparumu NNATI, ir vienam pasireiškė pagrindinė NATI mutacija. Per 144 *GEMINI 1* ir *GEMINI 2* tyrimų savaites atsiradusio atsparumo integrazių arba NATI grupės vaistiniams preparatams atvejų dolutegraviro + 3TC arba palyginamojo gydymo dolutegraviru + TDF / FTC grupėse nepastebėta.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas, bet jie nebuvo gydyti integrazių grupės vaistiniais preparatais

Tarptautinio daugelyje centrų atlikto dvigubai koduoto *SAILING* tyrimo (ING111762) duomenimis, 719 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių tiriamųjų, kuriems buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas (ARG), atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą, arba 400 mg raltegraviro du kartus per parą kartu su tyrėjo parinktu pagrindinio gydymo planu, kurį sudarė iki 2 vaistinių preparatų (įskaitant ne mažiau kaip vieną pilnai aktyvų vaistinį preparatą). Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 43 metai, 32 % iš jų buvo moteriškos lyties, 50 % – ne baltaodžiai, 16 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija ir 46 % buvo nustatyta C klasė pagal CDC. Pradedant tyrimą, visiems pacientams buvo pasireiškęs atsparumas ne mažiau kaip dviejų grupių ARG vaistiniams preparatams ir 49 % tiriamųjų buvo pasireiškęs atsparumas ne mažiau kaip 3 grupių ARG vaistiniams preparatams.

*SAILING* tyrimo baigtys 48-ą savaitę (įskaitant baigtis, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius kovariantus) nurodytos 8 lentelėje.

**8 lentelė. Atsakas *SAILING* tyrimo 48-ą savaitę (momentinis algoritmas, < 50 kopijų/ml)**

	<b>50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą + BR</b>	<b>RAL 400 mg du kartus per parą + BR</b>
	<b>N = 354§</b>	<b>N = 361§</b>
<b>ŽIV-1 RNR &lt; 50 kopijų/ml</b>	71 %	64 %
Koreguotas skirtumas tarp gydymo būdų †	7,4 % (95 % PI: 0,7%, 14,2 %)	
<b>Virusologinio atsako nebuvimas</b>	20 %	28 %
<b>ŽIV-1 RNR &lt; 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinius lydinčiuosius kintamuosius</b>		
<b>Pradinė virusų koncentracija (kopijų/ml)</b>		
≤ 50 000 kopijų/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 kopijų/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
<b>Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
nuo 50 iki < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
nuo 200 iki < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (72 %)
<b>Pagrindinio gydymo planas</b>		
Genotipinio jautrumo balas* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotipinio jautrumo balas* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Pagrindinio gydymo plano sudėtyje yra / nėra DRV		
DRV nevartojamas	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
DRV vartojamas, kai yra pirminių PI mutacijų	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)

DRV vartojamas, kai nėra pirminių PI mutacijų	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
<b>Lytis</b>		
Vyriška	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Moteriška	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
<b>Rasė</b>		
Baltaodžiai	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afroamerikiečiai / afrikiečiai / kiti	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
<b>Amžius (metais)</b>		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
<b>ŽIV potipis</b>		
B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Kiti†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
CD4+ T ląstelių vidutinis padaugėjimas (ląstelių/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Atsižvelgiant į pradinius slauksniavimo veiksnius. § Keturių (4) tiriamųjų duomenys buvo pašalinti iš veiksmingumo analizės dėl duomenų vientisumo vienoje tyrimo vietoje. * Genotipinio jautrumo balas (GJB) buvo apibūdinamas bendru ARG vaistinių preparatų, esančių PGP, kuriems pradedant tyrimą buvo jautrumas remiantis genotipinio atsparumo tyrimų duomenimis, skaičiumi. † Kiti potipiai: kompleksinis (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), visi kiti < 10.		

SAILING tyrimo duomenimis, virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) Tivicay grupėje (71 %) buvo statistiškai reikšmingai didesnis už nustatytą raltegraviro grupėje (64 %) 48-ą savaitę (p = 0,03).

Statistiškai reikšmingai mažiau Tivicay gydytų tiriamųjų (4 iš 354, 1 %) nereagavo į gydymą dėl pasireiškusio atsparumo integravimui nei vartojančių raltegravirą (17 iš 361, 5 %) (p = 0,003) (išsamia informaciją žr. skyrelyje „Atsparumas in vivo“).

Pacientai, kuriems buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas, kurio sudėtyje buvo integravimosi inhibitorius (atsparumas integravimosi grupė)

Daugelyje centrų atlikto atviro vienos grupės VIKING-3 tyrimo (ING112574) duomenimis, ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytas ARG ir pasireiškė virusologinis neveiksmingumas ir esamu laiku arba anksčiau buvo nustatytas atsparumas raltegravirui ir (arba) elvitegravirui, 7 dienas vartojo Tivicay po 50 mg du kartus per parą kartu su tuo metu taikomu pagrindinio gydymo planu, kuris jau buvo neveiksmingas, bet su optimaliu pagrindiniu ARG nuo 8-os paros. Į tyrimą buvo įtraukti 183 pacientai, iš kurių 133-iems atrankos metu buvo nustatytas INI atsparumas ir 50-čiai atsparumas buvo nustatytas tik remiantis istorijos duomenimis (ir nebuvo nustatytas atrankos metu). Pagal tuo metu taikomą gydymo planą, kuris buvo neveiksmingas, raltegravirą / elvitegravirą vartojo 98 iš 183 pacientų (kitiems tai buvo dalis ankstesnio neveiksmingo gydymo). Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 48 metai, 23 % iš jų buvo moteriškos lyties, 29 % – ne baltaodžiai ir 20 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija. Pradinė CD4+ mediana buvo 140 ląstelių/mm<sup>3</sup>, ankstesnio ARG trukmės mediana buvo 14 metų ir 56 % pacientų buvo nustatyta C klasė pagal CDC. Pradedant tyrimą, tiriamiesiems buvo nustatytas atsparumas įvairių grupių ARG vaistiniams preparatams: 79 % turėjo ≥ 2 NATI, 75 % – ≥ 1 NNATI ir 71 % ≥ 2 PI reikšmingų mutacijų; 62 % buvo užsikrėtę ne R5 virusais.

Vidutinis ŽIV RNR pokytis 8-ą parą, palyginti su pradiniu kiekiu (svarbiausioji vertinamoji baigtis) buvo -1,4 log<sub>10</sub> kopijų/ml (95 % PI -1,3 – -1,5 log<sub>10</sub>, p < 0,001). Atsakas buvo susijęs su pradinės INI mutacijos atsiradimo būdu (pateikta 9 lentelėje).

**9 lentelė. Virusologinis atsakas (8-ą parą) po 7 dienų veiksmingos monoterapijos pacientams, vartojantiems RAL / EVG pagal tuo metu taikomą neveiksmingą gydymo planą (VIKING 3)**

Pradiniai parametrai	Po 50 mg dolutegraviro du kartus per parą N = 88*		
	n	Vidutiniškai (SN) ŽIV-1 RNR log <sub>10</sub> kopijų/ml plazmoje	Mediana
IN mutacijų grupė prieš pradedant tyrimą vartojant RAL / EVG			
Kitokia nei Q148H/K/R pirminė mutacija <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 antrinė mutacija <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥ 2 antrinės mutacijos <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* 88 iš 98 tiriamųjų, vartojusių RAL šiuo metu neveiksmingo gydymo plano sudėtyje, buvo aptiktos pradinės pirminės INI mutacijos ir buvo įvertinta ŽIV-1 RNR vertinamoji baigtis 8-ąją parą. <sup>a</sup> Įskaitant pirmines IN atsparumo mutacijas N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q <sup>b</sup> Antrinės G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mutacijos.			

Pacientams, kuriems įtraukimo metu nebuvo nustatyta pirminės mutacijos (N = 60) (pvz., RAL / EVG nebuvo dalis dabartinės neveiksmingos terapijos), 8-ą dieną buvo 1,63 log<sub>10</sub> virusų koncentracijos sumažėjimas.

Po veiksmingos monoterapijos fazės buvo galimybė tiriamiesiems optimizuoti pagrindinio gydymo planą, jeigu buvo įmanoma. Bendrojo atsako dažnis per 24 gydymo savaites buvo 69 % (126 iš 183), atsakas dažniausiai išsilaikė 48 savaites 116 iš 183 (63 %) pacientų, kurių ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml (*ITT-E*, momentinis algoritmas). Pašalinus pacientų, kurie nutraukė gydymą dėl neveiksmingumo ir labai nukrypo nuo protokolo (neteisingas dolutegraviro dozavimas, draudžiamų vaistinių preparatų vartojimas), duomenis, vadinamosios „virusologinių vertinamųjų baigčių (VVB) populiacijos“, atitinkami atsako dažniai buvo 75 % (120 iš 161, 24-ąją savaitę) ir 69 % (111 iš 160, 48-ąją savaitę).

Atsakas buvo mažesnis, kai pradedant tyrimą buvo Q148 mutacija ir ypač, kai buvo ≥ 2 antrinių mutacijų (10 lentelė). Bendrojo jautrumo balas (BJB) taikant optimizuoto pagrindinio gydymo planą (OPGP) nebuvo susijęs su atsaku 24-ąją savaitę ar su atsaku 48-ąją savaitę.

**10 lentelė. Atsakas, atsižvelgiant į pradinį atsparumą, VIKING-3 tyrimo duomenimis. VVB populiacijoje (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, momentinis algoritmas)**

Išskirta IN mutacijų grupė	24-oji savaitė (N = 161)					48-oji savaitė (N = 160)
	BJB = 0	BJB = 1	BJB = 2	BJB > 2	Iš viso	Iš viso
Nėra pirminių IN atsparumo mutacijų <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Kitokia nei Q148H/K/R pirminė mutacija <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 antrinė mutacija <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 antrinių mutacijų <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup> Istorijos arba fenotipiniai duomenys apie tik INI atsparumą.



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

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

BJB: bendrai genotipinis ir fenotipinis atsparumas (*Monogram Biosciences Net Assessment*)

Remiantis *VIKING-3* tyrimo metu gautais duomenimis, CD4+ T ląstelių kiekio pokyčio 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, mediana buvo 61 ląstelė/mm<sup>3</sup>, o 48-ąją savaitę – 110 ląstelių/mm<sup>3</sup>.

Dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo *VIKING-3* tyrimo (ING116529) duomenimis, 30 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių pacientų, kuriems buvo taikytas ARG ir atrankos metu buvo nustatytas pirminis genotipinis atsparumas INI, atsitiktiniu būdu buvo paskirta 7 dienas vartoti arba po 50 mg dolutegraviro du kartus per parą, arba placebo, kartu taikant gydymą pagal planą, kuris buvo neveiksmingas, o vėliau atviros fazės metu visi tiriamieji vartojo dolutegravirą. Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 49 metų, 20 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 58 % ne baltųjų rasės ir 23 % tiriamųjų kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija. Pradinio CD4+ kiekio mediana buvo 160 ląstelių/mm<sup>3</sup>, ankstesnio ARV gydymo trukmės mediana buvo 13 metų ir 63 % tiriamųjų buvo nustatyta C klasė pagal CDC (JAV užkrečiamųjų ligų kontrolės ir profilaktikos centras) klasifikaciją. Tiriamiesiems buvo nustatytas atsparumas įvairių grupių ARV: 80 % tiriamųjų turėjo  $\geq 2$  NATI, 73 %  $\geq 1$  NNATI ir 67 %  $\geq 2$  PI didžiausias mutacijas; 83 % turėjo ne-R5 virusų. Šešiolika tiriamųjų iš 30 (53 %) turėjo užslėptų Q148 virusų prieš pradedant tyrimą. Svarbiausioji vertinamoji baigtis 8-ą parą parodė, kad 50 mg dolutegraviro dozė du kartus per parą yra veiksmingesnė už placebo (koreguotas gydymo būdų vidutinis skirtumas, vertinant ŽIV RNR koncentracijos plazmoje, palyginti su pradine, pokytis buvo  $-1,2 \log_{10}$  kopijų/ml (95 % PI  $-1,5 - -0,8 \log_{10}$  kopijų/ml,  $p < 0,001$ ). Atsakas 8-ą šio placebo kontroliuojamojo tyrimo parą pilnai atitiko *VIKING-3* tyrimo (nekontroliuojamo placebo) duomenis, įskaitant pradines atsparumo integracijas kategorijas. 48-ąją savaitę 12 iš 30 (40 %) tiriamųjų turėjo  $< 50$  ŽIV-1 RNR kopijų/ml (*ITT-E*, momentinis algoritmas).

Remiantis *VIKING-3* ir *VIKING-4* tyrimų ( $n = 186$ , VO populiacija) apibendrintų duomenų analize, tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta  $< 50$  ŽIV-1 RNR kopijų/ml 48-ąją savaitę, dalis buvo 123 iš 186 (66 %) tiriamųjų. Tiriamųjų, neturėjusių Q148 mutacijų, kuriems buvo nustatyta  $< 50$  ŽIV-1 RNR kopijų/ml, dalis buvo 96 iš 126 (76 %), turėjusių Q148+1 antrinę mutaciją – 22 iš 41 (54 %) ir turėjusių Q148+ $\geq 2$  antrinę mutaciją – 5 iš 19 (26 %) tiriamųjų.

### Vaikų populiacija

Tebevykstančio I / II fazės 48 savaitžių trukmės daugelyje centrų atliekamo atviro tyrimo (P1093 / ING112578) duomenimis, dolutegraviro plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmakokinetiniai parametrai, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas po dozės vartojimo vieną kartą per parą buvo įvertinti vartojant pagal kombinuotojo gydymo planus ŽIV-1 infekuotiems kūdikiams, vaikams ir paaugliams (4 savaitžių ar vyresniems, bet jaunesniems kaip 18 metų), kurių dauguma jau buvo gydyti pirmiau.

Veiksmingumo duomenys (11 lentelė) apima dalyvių, kurie vartojo rekomenduojamas plėvele dengtų tablečių arba disperguojamųjų tablečių dozes vieną kartą per parą, duomenis.

**11 lentelė. Antivirusinis ir imunologinis aktyvumas 24-ąją ir 48-ąją savaitėmis vaikų populiacijos pacientams**

	24 savaitė N = 75		48 savaitė N = 66	
	n/N	% (95 % PI)	n/N	% (95 % PI)
Dalyvių, kurių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, dalis <sup>a, b</sup>	42 iš 75	56 (44,1, 67,5)	43 iš 66	65,2 (52,4, 76,5)
Dalyvių, kurių ŽIV RNR < 400 kopijų/ml, dalis <sup>b</sup>	62 iš 75	82,7 (72,2, 90,4)	53 iš 66	80,3 (68,7, 89,1)
	<b>Mediana (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>	<b>Mediana (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>
CD4+ ląstelių kiekio, palyginti su pradiniu, mediana (ląstelės/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
CD4+ ląstelių kiekio, palyginti su pradiniu, procentinis pokytis	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
<i>Q1, Q3</i> = atitinkamai pirmasis ir trečiasis kvartiliai.				
<sup>a</sup> Šioje analizėje ŽIV-1 RNR < 200 kopijų/ml, kai apatinė aptikimo riba (angl. <i>lower limit of detection, LLOD</i> ) yra 200 kopijų/ml, buvo koreguojama ir laikoma > 50 kopijų/ml.				
<sup>b</sup> Šiai analizei buvo naudojamas momentinio duomenų surinkimo algoritmas.				

Remiantis dalyvių, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, duomenimis, 5 iš 36 atsirado su integrazės inhibitoriumi susijusi G118R mutacija. Keturi iš šių 5 dalyvių turėjo šias papildomas su integrale susijusias mutacijas: L74M, E138E/K, E92E/Q ir T66I. Keturių iš 5 dalyvių, kuriems atsirado G118R, buvo prieinami fenotipo duomenys. Šių keturių dalyvių dolutegraviro FC (pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo virusais) rodmenų kitimo sritis buvo nuo 6 iki 25 kartų.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tivicay tyrimų su vaikais nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 6 metų amžiaus, užsikrėtusiais ŽIV infekcija, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Duomenų apie dolutegraviro vartojimą kartu su lamivudinu pagal gydymo dviem vaistiniais preparatais planą vaikų populiacijos pacientams nėra.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Dolutegraviro farmakokinetinės savybės sveikų tiriamųjų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra panašios. Dolutegraviro FK kintamumas yra nuo mažo iki vidutinio. I fazės tyrimų su sveikais tiriamaisiais duomenimis, *AUC* ir *C<sub>max</sub> CVb%* tarp tiriamųjų (angl. *between-subject variability*) įvairių tyrimų metu kito nuo ~20 iki 40 %, o *C<sub>τ</sub>* - nuo 30 iki 65 %. Dolutegraviro FK kintamumas tarp tiriamųjų buvo didesnis ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų nei sveikų tiriamųjų. Kintamumas tiriamojo organizme (angl. *the within-subject variability [CVw%]*) yra mažesnis nei kintamumas tarp tiriamųjų.

Plėvele dengtos ir disperguojamosios tabletės yra nevienodo biologinio prieinamumo. Disperguojamųjų tablečių santykinis biologinis prieinamumas yra maždaug 1,6 karto didesnis, palyginti su plėvele dengtų tablečių. Todėl išgėrus 50 mg dolutegraviro dozę plėvele dengtos tabletės (tablečių) pavidalu, ekspozicija bus panaši kaip suvartojus 30 mg dolutegraviro dozę, išgeriant šešias disperguojamasias tabletes po 5 mg. Panašiai, 40 mg dolutegraviro dozės, kuri suvartojama išgėrus keturias 10 mg plėvele dengtas tabletes, ekspozicija bus panaši į 25 mg dolutegraviro dozės, kuri suvartojama išgėrus penkias disperguojamasias tabletes po 5 mg.

### Absorbcija

Išgertas dolutegraviras yra greitai absorbuojamas, *T<sub>max</sub>* mediana yra 1-3 valandos po plėvele dengtų tablečių arba disperguojamųjų tablečių formos pavartojimo.

Maistas didina dolutegraviro absorbcijos dydį ir lėtina absorbciją. Dolutegraviro biologinis prieinamumas priklauso nuo maisto sudėties: mažai riebus, vidutinio riebumo ir labai riebus maistas dolutegraviro  $AUC_{(0-\infty)}$  padidino atitinkamai 33 %, 41 % ir 66 %,  $C_{max}$  padidino atitinkamai 46 %, 52 % ir 67 %,  $T_{max}$  pailgino atitinkamai iki 3, 4 ir 5 valandų, palyginti su 2 valandomis po plėvele dengtos tabletės išgėrimo nevalgius. Tokie padidėjimai gali būti kliniškai reikšmingi tam tikrais atsparumo integrasių grupei atvejais. Todėl pacientams, užsikrėtusiems ŽIV su atsparumu integrasių grupei, rekomenduojama išgerti Tivicay valgant (žr. 4.2 skyrių).

Dolutegraviro absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

### Pasiskirstymas

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug dolutegraviro (> 99 %) prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, tariamasis pasiskirtymo tūris ŽIV užsikrėtusių pacientų organizme yra nuo 17 l iki 20 l. Prisijungimas prie plazmos baltymų nepriklauso nuo dolutegraviro koncentracijos. Bendrai kraujyje ir plazmoje esančios su vaistiniu preparatu susijusios radioaktyvios medžiagos koncentracijų santykiai buvo vidutiniškai nuo 0,441 iki 0,535, o tai rodo, kad yra tik minimalus radioaktyvios medžiagos ryšys su kraujo ląstelėmis. Neprisijungusio dolutegraviro frakcija plazmoje padidėja, kai yra mažos albumino koncentracijos serume (< 35 g/l), kaip buvo nustatyta tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Dolutegraviro buvo aptikta smegenų skystyje (SS). Remiantis 13 anksčiau negydytų tiriamųjų, vartojančių pastovią dolutegraviro dozę kartu su abakaviro / lamivudino gydymo planu, duomenimis, dolutegraviro koncentracija SS buvo vidutiniškai 18 ng/ml (panaši į neprisijungusio vaistinio preparato koncentraciją plazmoje ir didesnė už  $IC_{50}$ ).

Dolutegraviro buvo aptikta moterų ir vyrų lytiniuose takuose.  $AUC$  gimdos kaklelio gleivėse, gimdos kaklelio ir makšties audiniuose sudarė 6-10 % atitinkamos koncentracijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis.  $AUC$  spermoje sudarė 7 % ir tiesiosios žarnos audinyje – 17 % atitinkamos koncentracijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

### Biotransformacija

Daugiausia dolutegraviro yra metabolizuojama gliukuronizacijos būdu veikiant UGT1A1, mažiau – veikiant CYP3A. Dolutegraviras yra pagrindinė kraujotakoje esanti medžiaga plazmoje. Per inkstus nepakitusios veikliosios medžiagos eliminuojama nedaug (< 1 % dozės). Penkiasdešimt trys (53) procentai visos išgertos dozės šalinama iš organizmo su išmatomis nepakitusios medžiagos pavidalu. Nežinoma, visas ar dalis šio kiekio taip šalinama dėl to, kad veiklioji medžiaga nebuvo absorbuota arba kad su tulžimi buvo pašalinti gliukuronidų konjugatai, kuriems vėliau suirus žarnų spindyje, gali vėl formuotis nepakitusi veiklioji medžiaga. Trisdešimt du (32) procentai visos išgertos dozės šalinama iš organizmo su šlapimu arba dolutegraviro gliukuronidų (18,9 % visos dozės), arba N-dealkilintų metabolitų (3,6 % visos dozės), arba benzilo anglies oksidacijos reakcijos metu susiformavusių metabolitų (3,0 % visos dozės) pavidalu.

### Sąveika su vaistiniais preparatais

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras tiesiogiai neslopino arba silpnai slopino citochromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT)1A1 ar UGT2B7 fermentus arba *Pgp*, *BCRP*, *BSEP*, *OATP1B1*, *OATP1B3*, *OCT1*, *MATE2-K*, *MRP2* ar *MRP4* nešiklius ( $IC_{50} > 50 \mu\text{mol}$ ). Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Remiantis šiais duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ir nešiklių substratai, farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nėra OATP 1B1, OATP 1B3 ar OCT substratas.

## Eliminacija

Dolutegraviro galutinės pusinės eliminacijos laikas yra ~14 valandų. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, tariamasis išgerto vaistinio preparato klirensas ( $CL/F$ ) iš ŽIV užsikrėtusių pacientų organizmo yra maždaug 1 l/val.

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dolutegraviro farmakokinetikos tiesinis pobūdis priklauso nuo dozės ir formos. Išgėrus plėvele dengtų tablečių formos vaistinio preparato, dolutegraviro farmakokinetika dažniausiai buvo netiesinio pobūdžio ir ekspozicija plazmoje didėjo mažiau nei proporcingai dozei nuo 2 iki 100 mg. Vis dėlto, pasirodė, kad dolutegraviro ekspozicijos padidėjimas vartojant nuo 25 mg iki 50 mg plėvele dengtų tablečių formos dozes yra proporcingas dozei. Vartojant 50 mg plėvele dengtų tablečių dozę du kartus per parą, ekspozicija per 24 valandas buvo maždaug dvigubai didesnė, palyginti su 50 mg plėvele dengtų tablečių doze vieną kartą per parą.

## Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Atsitiktinių imčių dozių ribų nustatymo tyrimas, kurio metu ŽIV-1 užsikrėtusiems tiriamiesiems buvo taikyta monoterapija dolutegraviru (ING111521), parodė greitą ir nuo dozės priklausomą antivirusinį poveikį, vidutinis ŽIV-1 RNR nuokrypis vartojant 50 mg dozę buvo  $2,5 \log_{10}$  11-ą parą. Toks antivirusinis atsakas buvo palaikomas 3-4 dienas po paskutiniosios dozės išgėrimo 50 mg plėvele dengtų tablečių grupėje.

FK / FD modeliavimas, kuriam buvo panaudoti apibendrinti klinikinių tyrimų duomenys, gauti tiriant tiriamuosius, kuriems pasireiškia atsparumas integrazių grupės preparatams, rodo, kad dozės padidinimas nuo 50 mg plėvele dengtų tablečių dozės du kartus per parą iki 100 mg plėvele dengtų tablečių dozės du kartus per parą gali padidinti dolutegraviro realųjį veiksmingumą pacientams, kuriems pasireiškia atsparumas integrazių grupės preparatams ir kurių gydymo galimybės yra ribotos dėl išplitusio atsparumo įvairių grupių vaistiniams preparatams. Buvo numatyta, kad tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), dalis 24-ąją savaitę padidės maždaug 4-18 % tiriamųjų, turinčių Q148 +  $\geq 2$  G140A/C/S, E138A/K/T, L74I antrinių mutacijų, grupėje. Nors šie sumodeliuoti duomenys nebuvo patvirtinti klinikiniais tyrimais, tokios didelės dozės skyrimą galima apsvarstyti tais atvejais, kai nustatomos Q148 +  $\geq 2$  G140A/C/S, E138A/K/T, L74I antrinės mutacijos pacientams, kurių gydymo galimybės apskritai yra ribotos dėl išplitusio atsparumo įvairių grupių vaistiniams preparatams. Klinikinių 100 mg plėvele dengtų tablečių dozės du kartus per parą vartojimo saugumo ir veiksmingumo duomenų nėra. Kartu vartojamas atazanaviras žymiai padidina dolutegraviro ekspoziciją ir atazanaviro negalima vartoti kartu su didele dolutegraviro doze, nes dėl to atsiradusios dolutegraviro ekspozicijos saugumas neištirtas.

## Ypatingos pacientų populiacijos

### *Vaikai*

Vieną kartą per parą vartojamų dolutegraviro plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmakokinetinės savybės ŽIV-1 užsikrėtusių kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 4 savaičių ir vyresnių, bet jaunesnių kaip 18 metų organizme tiriamos dviejų tebevykstančių tyrimų (P1093/ING112578 ir ODYSSEY/201296) metu. Sumodeliuotos ekspozicijos tam tikrose kūno masės ribose pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant vaistinio preparato dozes vieną kartą per parą duomenų suvestinė pateikta 12 lentelėje.

**12 lentelė. Vieną kartą per parą dozuojamo dolutegraviro sumodeliuotų FK parametų tam tikrose kūno masės ribose ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos tiriamųjų organizme suvestinė**

Kūno masės ribos (kg)	Dolute-graviro dozavimo forma <sup>a</sup>	Vieną kartą per parą vartojama dozė (mg)	FK parametro geometrinis vidurkis (90 % PI)		
			$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-24h}$ (µg*val./ml)	$C_{24h}$ (ng/ml)
Nuo 3 iki mažesnės kaip 6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1 070 (247, 3 830)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1 240 (257, 4 580)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4 150)
Nuo 10 iki mažesnės kaip 14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3 340)
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3 780)
	PDT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4 260)
Nuo 20 iki mažesnės kaip 25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3 960)
	PDT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1 080 (178, 4 690)
Nuo 25 iki mažesnės kaip 30	PDT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4 250)
Nuo 30 iki mažesnės kaip 35	PDT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4 020)
35 ir didesnė	PDT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3 310)
<b>Tikslinė: geometrinis vidurkis</b>				<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2 260)</b>
DT = disperguojamoji tabletė. PDT = plėvele dengta tabletė. a. Dolutegraviro DT biologinis prieinamumas yra ~1,6 kartų didesnis už dolutegraviro PDT. b. Jaunesni kaip 6 mėnesių. c. 6 mėnesių ir vyresni.					

Sumodeliuotos ekspozicijos tam tikrose kūno masės ribose pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant vaistinio preparato dozes pagal alternatyvų dozavimo du kartus per parą planą duomenų suvestinė pateikta 13 lentelėje. Skirtingai nuo dozavimo vieną kartą per parą, sumodeliuoti alternatyvaus dozavimo du kartus per parą duomenys nėra patvirtinti klinikiniuose tyrimuose.

**13 lentelė. Pagal alternatyvų planą du kartus per parą dozuojamo dolutegraviro sumodeliuotų FK parametrų tam tikrose kūno masės ribose ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos tiriamiesiems suvestinė**

Kūno masės ribos (kg)	Dolutegraviro dozavimo forma <sup>a</sup>	Du kartus per parą vartojama dozė (mg)	FK parametras Geometrinis vidurkis (90 % PI)		
			$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-12h}$ (µg*val./ml)	$C_{12h}$ (ng/ml)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1 760 (509, 5 330)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2 190 (565, 6 960)
Nuo 10 iki mažesnės kaip 14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1 400 (351, 4 480)
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1 890 (482, 6 070)
	PDT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1 840 (496, 5 650)
Nuo 20 iki mažesnės kaip 25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1 690 (455, 5 360)
	PDT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2 040 (567, 6 250)
Nuo 25 iki mažesnės kaip 30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1 580 (414, 4 930)
	PDT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1 910 (530, 5 760)
Nuo 30 iki mažesnės kaip 35	PDT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1 770 (494, 5 400)
35 ir didesnė	PDT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1 470 (425, 4 400)

DT = disperguojamoji tabletė.  
PDT = plėvele dengta tabletė.  
a. Dolutegraviro DT biologinis prieinamumas yra ~1,6 kartų didesnis už dolutegraviro PDT.  
b. Jaunesni kaip 6 mėnesių.  
c. 6 mėnesių ir vyresni.

### *Senyvi pacientai*

Dolutedraviro farmakokinetikos populiacijoje duomenų analizė, kuriai buvo naudoti ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų duomenys, parodė, kad amžius neturi kliniškai reikšmingo poveikio dolutedraviro ekspozicijai.

Dolutedraviro farmakokinetikos tiriamųjų, kuriems yra > 65 metų, organizme duomenys yra riboti.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Nepakitusios veikliosios medžiagos klirensas per inkstus būdu šalinama mažai dolutedraviro. Vienkartinės 50 mg dolutedraviro plėvele dengtų tablečių dozės farmakokinetinių savybių tyrime dalyvavo tiriamieji, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $CrCl < 30$  ml per minutę), ir atitinkama sveikų žmonių grupė. Dolutedraviro ekspozicija sumažėjo maždaug 40 % tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme. Sumažėjimo mechanizmas nežinomas. Manoma, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina. Tivicay tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Daugiausia dolutedraviro metabolizuojama ir eliminuojama per kepenis. Vienkartinę 50 mg dolutedraviro plėvele dengtų tablečių dozę vartojo 8 tiriamieji, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (B grupės pagal Child-Pugh). Nors bendroji dolutedraviro koncentracija plazmoje buvo panaši, buvo stebėtas nesusijungusio dolutedraviro ekspozicijos padidėjimas tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su sveikais žmonėmis kontrolinėje grupėje. Manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka Tivicay farmakokinetinėms savybėms neištirta.

### *Vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas*

Duomenų, kad dažniausiai pasitaikantis vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas kliniškai reikšminga apimtimi veiktų dolutedraviro farmakokinetines savybes, nėra. Metaanalizės, kuriai buvo naudoti farmakogenominiai pavyzdžiai, surinkti klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu, duomenimis, UGT1A1 (n = 7) genotipą turinčių tiriamųjų organizme dolutedraviras buvo metabolizuojamas silpnai, dolutedraviro klirensas iš organizmo buvo 32 % mažesnis, o AUC – 46 % didesnis, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1 (n = 41).

### *Lytis*

FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIb ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos lyties įtakos dolutedraviro ekspozicijai.

### *Rasė*

FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIb ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos rasės įtakos dolutedraviro ekspozicijai. Pasirodė, kad dolutedraviro farmakokinetinės savybės tiriamųjų japonų, išgėrusių vienkartinę vaistinio preparato dozę, organizme yra panašios į parametrus, nustatytus tiriamiesiems vakariečiams (JAV).

### *Kartu esanti hepatito B arba C infekcija*

Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad kartu esanti hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingai neveikia dolutedraviro ekspozicijos. Duomenys apie tiriamuosius, kuriems kartu yra hepatito B infekcija, yra riboti.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Dolutedraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio mėginiuose su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis *in vitro* bei graužikų mikrobranduolių mėginiuose *in vivo*. Dolutedraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikių tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu.

Dolutedgraviras neveikė žiurkių, kurioms buvo vartotos iki 1 000 mg/kg per parą dozės (didžiausia tirta dozė, kuri yra 24 kartus didesnė už 50 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*), patinų ir patelių vislumo.

Remiantis su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, dolutedgraviras prasiskverbia per placentą.

Žiurkėms veisimosi laikotarpiu nuo 6 iki 17 veisimosi paros girdytos iki 1 000 mg/kg dolutedgraviro dozės per parą nesukėlė toksinio poveikio patelėms ir vystymuisi ar teratogeninio poveikio (27 kartus didesnė už 50 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*).

Triušiams veisimosi laikotarpiu nuo 6 iki 18 veisimosi paros girdytos iki 1 000 mg/kg dolutedgraviro dozės per parą nesukėlė toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio (0,40 kartų didesnė už 50 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*). Remiantis tyrimų su triušiais duomenimis, toksinis poveikis patelėms (sumažėjęs maisto suvartojimas, tuštinimosis ir šlapinimosis sumažėjimas arba nesituštinimas / nesišlapinimas, kūno masės sumažėjimas) buvo pastebėtas vartojant 1 000 mg/kg dozes (0,40 kartų didesnė už 50 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*).

Remiantis toksinio poveikio tyrimų su jauniklėmis žiurkėmis duomenimis, dolutedgraviro vartojimas (vartojant 75 mg/kg dolutedgraviro dozę per parą) sukėlė du žūties prieš nujunkymą atvejus. Vartojant vaistinį preparatą atjunkymo laikotarpiu, šioje grupėje buvo mažesnis vidutinis kūno masės prieaugis ir šis sumažėjimas išsilaiškė per visą patelių tyrimo laikotarpį atjunkymo periodu. Vartojant šią dozę, dolutedgraviro sisteminė ekspozicija (atsižvelgiant į *AUC*) buvo maždaug 17-20 kartų didesnė už žmogui rekomenduojamą ekspoziciją vaikų populiacijoje. Jaunikliams, palyginti su suaugusiais gyvūnais, nebuvo nustatyta naujų paveiktų organų. Remiantis žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo duomenimis, sumažėjo besivystančių palikuonių kūno masė laktacijos laikotarpiu vartojant patelėms toksines dozes (maždaug 27 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme).

Ilgalaikio kasdieninio gydymo didelėmis dolutedgraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas kartotinių girdomų dozių tyrimu su žiurkėmis (iki 26 savaičių) ir beždžionėmis (iki 38 savaičių). Pirmiausia pasireiškė dolutedgraviro netoleravimas virškinimo trakte ar dirginimas žiurkėms ir beždžionėms vartojant dozes, kurias vartojant, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 21 ir 0,82 kartų didesnė už 50 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*. Kadangi manoma, kad netoleravimas virškinimo trakte (VT) pasireiškia dėl lokalaus vartojamos veikliosios medžiagos poveikio, rodmenys mg/kg ar mg/m<sup>2</sup> tinkamai parodo, kad saugumas yra didesnis už toksiškumą. Netoleravimas VT beždžionėms pasireiškė vartojant 15 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/kg žmogui (apskaičiuotą 50 kg sveriančiam žmogui) ir vartojant 5 kartus didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/m<sup>2</sup> žmogui, vartojančiam gydomąją 50 mg dozę du kartus per parą.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės branduolys

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Natrio stearilfumaratas



### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas)  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis  
Talkas  
Geltonasis geležies oksidas (E172) (25 mg ir 50 mg tabletėse)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės

5 metai.

#### Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės

4 metai

#### Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės

5 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

#### Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

#### Tivicay 25 mg ir 50 mg plėvele dengtos tabletės

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju polipropileno uždoriu su karštu būdu sandariai užlydytu polietileno sluoksniu. Buteliukuose yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

#### Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekviename buteliuke yra sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. sausio 16 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 21 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tivicay 5 mg disperguojamosios tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 5 mg dolutegraviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė.

Baltos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos maždaug 6 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV H7S“, o kitoje pusėje – „5“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Tivicay skirtas gydyti žmogaus imunodeficito virusais (ŽIV) užsikrėtusius suaugusiuosius, paauglius vaikus ir kūdikius, kurie yra ne jaunesni kaip 4 savaitių arba vyresni, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg, skiriant vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tivicay turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

#### Dozavimas

##### *Suaugusiesiems*

*Pacientams, užsikrėtusiems ŽIV-1, kai neįrodytas arba kliniškai neįtariamas atsparumas integrasių grupei*

Rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 30 mg (šešios 5 mg disperguojamosios tabletės) per burną vieną kartą per parą.

Dolutegravirą šios grupės pacientams reikia vartoti du kartus per parą, jeigu vartojamas kartu su kai kuriais vaistiniaisiais preparatais (pvz.: efavirenzu, nevirapinu, tipranaviru / ritonaviru arba rifampicinu). Žr. 4.5 skyrių.

*Pacientams, užsikrėtusiems ŽIV-1, kai yra atsparumas integrasių grupei (įrodytas arba kliniškai įtariamas)*

Rekomenduojama dolutegraviro dozė yra po 30 mg (šešios 5 mg disperguojamosios tabletės) du kartus per parą.

Modeliavimas rodo, kad esant įrodytam atsparumui, kurio atveju randama Q148 + ≥ 2 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I antraeilių mutacijų, dėl išplitusio atsparumo įvairių grupių vaistiniams preparatams galima svarstyti didesnės dozės skyrimą pacientams su ribotomis gydymo galimybėmis (mažiau kaip 2 aktyvios medžiagos) (žr. 5.2 skyrių).

Sprendimas skirti dolutegravirą tokiems pacientams turi būti pagrįstas atsparumo integrazių grupei duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

*Paaugliams, vaikams ir kūdikiams (4 savaitių ir vyresniems), kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg*

*ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kurie neturi atsparumo integrazių grupei*

Rekomenduojama dolutegraviro dozė nustatoma pagal kūno masę ir amžių (žr. 1 lentelę ir 5.2 skyrių).

### **1 lentelė. Disperguojamųjų tablečių dozavimo vaikų populiacijos pacientams rekomendacijos**

<b>Kūno masė (kg)</b>	<b>Dozė</b>
Nuo 3 iki mažesnės kaip 6	5 mg vieną kartą per parą
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 < 6 mėnesių	10 mg vieną kartą per parą
≥ 6 mėnesių	15 mg vieną kartą per parą
Nuo 10 iki mažesnės kaip 14	20 mg vieną kartą per parą
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	25 mg vieną kartą per parą
20 ar didesnė	30 mg vieną kartą per parą

Kitu atveju, jei pageidaujama, dozę galima padalyti į 2 lygias dalis ir vieną dozės dalį išgerti ryte, o kitą – vakare (žr. 2 lentelę ir 5.2 skyrių).

### **2 lentelė. Alternatyvaus dozavimo rekomendacijos vaikų populiacijos pacientams vartojant disperguojamąsias tabletes**

<b>Kūno masė (kg)</b>	<b>Dozė</b>
Nuo 3 iki mažesnės kaip 6	---
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 < 6 mėnesių	Po 5 mg du kartus per parą
≥ 6 mėnesių	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 10 iki mažesnės kaip 14	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	Po 15 mg du kartus per parą
20 ar didesnė	Po 15 mg du kartus per parą

*ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kurie turi atsparumą integrazių grupei*

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę integrazės inhibitoriui atspariems paaugliams, vaikams ir kūdikiams.

#### *Plėvele dengtos tabletės*

Tivicay disperguojamosios tabletės vartojamos 4 savaitių ir vyresniems pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg, arba pacientams, kuriems netinka plėvele dengtos tabletės. Tiekiamos ir Tivicay plėvele dengtos tabletės, kurios vartojamos 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 14 kg. Pacientai gali keisti disperguojamąsias tabletes ir plėvele dengtas tabletes

vienas į kitas. Vis dėlto, disperguojamosios tabletės ir plėvele dengtos tabletės yra nevienodo biologinio prieinamumo, todėl jų negalima pakeisti miligramas į miligramą (žr. 5.2 skyrių). Pavyzdžiui, suaugusiesiems rekomenduojama disperguojamųjų tablečių dozė yra 30 mg, o plėvele dengtų tablečių – 50 mg. Pacientai, keičiantys gydymą tarp disperguojamų ir plėvele dengtų tablečių, turėtų laikytis specialių vaistinio preparato farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

#### *Praleistos dozės*

Jeigu pacientas praleido Tivicay dozę, pacientas turi išgerti Tivicay kiek galima greičiau, jeigu per kitas 4 valandas nereikės gerti kitos dozės. Jeigu per kitas 4 valandas reikės gerti kitą dozę, pacientas turi negerti praleistosios dozės, o paprasčiausiai toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

#### *Senyviems pacientams*

Duomenys apie dolutegraviro vartojimą 65 metų ar vyresniems pacientams yra riboti. Įrodymų, kad senyviems pacientams reikėtų kitokių dozių nei jaunesniems suaugusiems pacientams, nėra (žr. 5.2 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml per minutę, kai neatliekamos dializės), dozės keisti nereikia. Duomenų apie tiriamuosius, kuriems atliekamos dializės, nėra, nors farmakokinetinių savybių skirtumų šioje populiacijoje nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B laipsnio pagal Child-Pugh), dozės keisti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C laipsnio pagal Child-Pugh), nėra. Todėl dolutegravirą tokiems pacientams reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Dolutegraviro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 savaičių vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 3 kg, dar neištirti. Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę paaugliams, vaikams ir kūdikiams, kuriems pasireiškė atsparumas integrasių grupės inhibitoriui. Šiuo metu turimi duomenys pateikti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tivicay galima vartoti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių). Jeigu yra atsparumas integrasių grupei, Tivicay geriausia vartoti kartu su maistu, kad padidėtų ekspozicija (ypač pacientams, kurie turi Q148 mutacijų) (žr. 5.2 skyrių). Disperguojamąsias tabletes galima disperguoti geriamajame vandenyje arba nuryti visas užgeriant geriamuoju vandeniu.

Disperguojant, vandens kiekis priklausys nuo paskirtų tablečių skaičiaus. Prieš nuryjant, tabletė (tabletės) turi visiškai disperguotis. Tačiau tablečių negalima kramtyti, pjaustyti ar traiškyti. Paruoštą vaistinio preparato dozę reikia išgerti per 30 minučių. Jeigu praėjo daugiau kaip 30 minučių, dozę reikia išpilti ir paruošti naują vaistinio preparato dozę. Išsamios tabletės dispergavimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje (žr. „Nuoseklios vartojimo instrukcijos“).

Ryjant tabletes, pacientai neturėtų nuryti daugiau kaip po vieną tabletę vienu metu, kad sumažėtų užspringimo pavojus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vaistinių preparatų, turinčių siaurą terapinį langą, kurie yra organinių katijonų 2-ojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 2, OCT2*) substratai, vartojimas, įskaitant, bet neapsiribojant fampridinu (dar vadinamu dalfampridinu; žr. 4.5 skyrių).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Atsparumas integrazių grupei, keliantis ypatingą susirūpinimą

Apsisprendžiant vartoti dolutegravirą, esant atsparumui integrazių grupei, reikia atsižvelgti į tai, kad dolutegraviras yra daug mažiau aktyvus prieš virusų padermes, turinčias slaptų antraeilių Q148 + ≥ 2 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mutacijų (žr. 5.1 skyrių). Kokiu mastu dolutegraviras padidina veiksmingumą, esant tokiam atsparumui integrazių grupei, neaišku (žr. 5.2 skyrių).

##### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas vartojant dolutegravirą, kurioms būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimai, įskaitant sunkias kepenų reakcijas. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų požymių arba simptomų (įskaitant, bet ne vien tik sunkų išbėrimą ar išbėrimą, susijusį su kepenų fermentų suaktyvėjimu, karščiavimą, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmus, pūsles, burnos pažaidą, konjunktyvitą, veido edemą, eozinofiliją, angioneurozinę edemą), reikia nedelsiant nutraukti dolutegraviro ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją. Pavėlavus nutraukti gydymą dolutegraviru arba kitomis įtartinomis veikliosiomis medžiagomis pasireiškus padidėjusiam jautrumui, gali pasireikšti gyvybei pavojinga alerginė reakcija.

##### Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) yra sunkus imunodeficitas, simptomų nesukeliantys ar sąlygiškai patogeniški mikroorganizmai gali sukelti uždegiminę reakciją bei sunkias klininkines būkles arba simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos per pirmąsias kelias savaites ar mėnesius po to, kai buvo pradėtas KARG. Svarbūs pavyzdžiai yra citomegalovirusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcinės ligos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Bet kokius uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, jeigu reikia, pradėti jų gydymą. Be to, buvo pranešta, kad imuninės sistemos atsistatymo atvejais pasitaikė autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas.

Pradėjus gydymą dolutegraviru, kai kuriems pacientams, kartu užsikrėtusiems hepatito B ir (arba) C infekcija, buvo stebėtas biocheminių kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas, būdingas imuniteto atsistatymo sindromui. Rekomenduojama stebėti pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, biocheminius kepenų funkcijos rodmenis. Ypač didelio atidumo reikia pradedant arba tęsiant veiksmingą palaikomąjį hepatito B gydymą (remiantis gydymo rekomendacijomis) pradėjus gydymą, kurio pagrindą sudaro dolutegraviras, pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę hepatitu B (žr. 4.8 skyrių).

##### Sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos

Pacientams reikia pasakyti, kad dolutegraviras arba bet koks kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

## Sąveika su vaistiniais preparatais

Tais atvejais, kai yra atsparumas integrazių grupei, reikia vengti veiksmių, kurie mažina dolutegraviro ekspoziciją. Tai apima vaistinių preparatų, kurie mažina dolutegraviro ekspoziciją (pvz., antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio / aliuminio, geležies ir kalcio papildai, multivitaminai ir sužadinantys preparatai, etravirinas [be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių], tipranaviras / ritonaviras, rifampicinas, jonažolių preparatai ir kai kurie antiepilepsiniai vaistiniai preparatai), vartojimą kartu (žr. 4.5 skyrių).

Dolutegraviras padidino metformino koncentracijas. Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradėdant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijų kraujyje kontrolė (žr. 4.5 skyrių). Metforminas eliminuojamas per inkstus ir todėl, vartojant kartu su dolutegraviru, svarbu stebėti inkstų funkciją. Tokio derinio vartojimas gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (3a stadija, kreatinino klirensas [KrKl] 45-59 ml/min.), ir rekomenduojama atsargesnė taktika. Labai svarbu apsvarstyti metformino dozės sumažinimo galimybę.

## Osteonekrozė

Nors manoma, kad etiologija susijusi su daugeliu veiksmių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą, didesnę kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) patyrusiems ilgalaikę KARG ekspoziciją. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia sąnarių diegliai ir skausmai, sąnarių sąstingis arba darosi sunku judėti.

## Kūno masė ir medžiagų apykaitos parametrai

Gydant antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Kai kuriais atvejais yra įrodymų, kad lipidų ir kūno masės pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis. Kraujo lipidų ir gliukozės koncentracijų stebėseną vykdoma remiantis nustatytomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimai turėtų būti gydomi, atsižvelgiant į klininkines aplinkybes.

## Lamivudinas ir dolutegraviras

Gydymo dviem vaistiniais preparatais planas, pagal kurį buvo vartotos 50 mg dolutegraviro plėvele dengtos tabletės vieną kartą per parą ir 300 mg lamivudino vieną kartą per parą dozės, buvo tirtas dviejų didelių atsitiktinių imčių, koduotu būdu atliktų tyrimų (*GEMINI 1* ir *GEMINI 2*) metu (žr. 5.1 skyrių). Šis planas tinka tik ŽIV-1 infekcijai gydyti, kai nėra žinomo arba įtariamo atsparumo integrazės inhibitorių grupės vaistiniams preparatams arba lamivudinui.

## Pagalbinės medžiagos

Vienoje Tivicay tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis dolutegraviro farmakokinetinėms savybėms

Tais atvejais, kai yra atsparumas integrazių grupei, reikia vengti visų veiksmių, kurie mažina dolutegraviro ekspoziciją.

Dolutegraviras eliminuojamas daugiausia metabolizmo veikiant UGT1A1 būdu. Be to, dolutegraviras yra UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ir *BCRP* substratas. Todėl vaistiniai preparatai, kurie sužadina šiuos fermentus, gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje ir mažinti dolutegraviro gydomąjį

poveikį (žr. 3 lentelę). Dolutegravirą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina šiuos fermentus, gali padidėti dolutegraviro koncentracija plazmoje (žr. 3 lentelę).

Kai kurie antacidiniai preparatai mažina dolutegraviro absorbciją (žr. 3 lentelę).

#### Dolutegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras neveikė midazolamo (CYP3A4 mėginys). Remiantis tyrimų *in vivo* ir (arba) *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų arba nešiklių, tokių kaip CYP3A4, CYP2C9 ir P-gp substratai, farmakokinetines savybes (daugiau informacijos rasite 5.2 skyriuje).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino organinių katijonų nešiklį 2 (angl. *the organic cation transporter 2 [OCT2]*) inkstuose bei įvairių vaistų ir toksinų pašalinimo nešiklį 1 (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter [MATE]*). Tyrimų *in vivo* duomenimis, pacientams buvo stebėtas kreatinino klirenso sumažėjimas 10-14 % (sekretuojama frakcija priklauso nuo su OCT2 ir MATE 1 susijusios pernašos). Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo OCT2 ir (arba) MATE 1 (pvz.: fampridino [dar vadinamo dalfampridinu], metformino), koncentracijas plazmoje (žr. 3 lentelę).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino apykaitos inkstuose nešiklius OAT1 ir OAT3 (organinių anijonų nešiklius, angl. *the organic anion transporter*). Atsižvelgiant į tai, kad nepastebėta poveikio OAT substrato tenofoviro farmakokinetinėms savybėms, OAT1 slopinimo *in vivo* nesitikima. OAT3 slopinimas *in vivo* netirtas. Dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo OAT3, koncentracijas plazmoje.

Įrodyta ir esanti teorinė sąveika su pasirinktais antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardyta 3 lentelėje.

#### Sąveikos lentelė

Dolutegraviro sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra išvardyta 3 lentelėje (padidėjimas nurodytas „↑“, sumažėjimas – „↓“, be pokyčių – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl. *area under the concentration versus time curve*) – „AUC“, didžiausia išmatuota koncentracija – „C<sub>max</sub>“, koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje „C<sub>τ</sub>“).

#### **3 lentelė. Sąveika su vaistiniais preparatais**

<b>Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritis</b>	<b>Sąveika Pokyčio geometrinis vidurkis (%)</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b>ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai</b>		
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirino ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių mažina dolutegraviro koncentraciją plazmoje. Rekomenduojama kartu su etravirinu be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių vartojamo dolutegraviro dozė suaugusiesiems turi būti vartojama per du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Dolutegraviro negalima vartoti kartu su etravirinu, nevartojant kartu atazanaviro / ritonaviro, darunaviro / ritonaviro arba lopinaviro / ritonaviro pacientams, kuriems yra atsparumas INI



		grupės preparatams (daugiau informacijos žr. toliau esančioje lentelėje).
Lopinaviras / ritonaviras + etravirinas	Dolutegraviro ↔ $AUC \uparrow 11\%$ $C_{max} \uparrow 7\%$ $C_{\tau} \uparrow 28\%$  LPV ↔ RTV ↔	Dozės keisti nebūtina.
Darunaviras / ritonaviras + etravirinas	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 25\%$ $C_{max} \downarrow 12\%$ $C_{\tau} \downarrow 36\%$ DRV ↔ RTV ↔	Dozės keisti nebūtina.
Efavirenzas	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 57\%$ $C_{max} \downarrow 39\%$ $C_{\tau} \downarrow 75\%$  Efavirenzas ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė suaugusiesiems vartojant kartu su efavirenzas turi būti vartojama per du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Esant atsparumui integrasių grupei reikia apgalvotai skirti kitokius derinius, kurių sudėtyje nėra efavirenzas (žr. 4.4 skyrių).
Nevirapinas	Dolutegraviro ↓ (Netirta, bet dėl sužadinimo tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip vartojant efavirenzas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė suaugusiesiems vartojant kartu su nevirapinu turi būti vartojama per du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Esant atsparumui integrasių grupei reikia apgalvotai skirti kitokius derinius, kurių sudėtyje nėra nevirapino (žr. 4.4 skyrių).
Rilpivirinas	Dolutegraviro ↔ $AUC \uparrow 12\%$ $C_{max} \uparrow 13\%$ $C_{\tau} \uparrow 22\%$  Rilpivirino ↔	Dozės keisti nebūtina.
<i>Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofoviras	Dolutegraviro ↔ $AUC \uparrow 1\%$ $C_{max} \downarrow 3\%$ $C_{\tau} \downarrow 8\%$  Tenofoviro ↔	Dozės keisti nebūtina.
<i>Proteazės inhibitoriai</i>		
Atazanaviras	Dolutegraviro ↑ $AUC \uparrow 91\%$ $C_{max} \uparrow 50\%$ $C_{\tau} \uparrow 180\%$	Dozės keisti nebūtina.  Negalima vartoti didesnių kaip 30 mg du kartus per parą Tivicay dozių kartu su atazanaviru (žr. 5.2 skyrių), nes trūksta duomenų.

	Atazanaviro ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų slopinimas)	
Atazanaviras / ritonaviras	Dolutegraviro ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nebūtina.  Negalima vartoti didesnių kaip 30 mg du kartus per parą Tivicay dozių kartu su atazanaviru (žr. 5.2 skyrių), nes trūksta duomenų.
Tipranaviras / ritonaviras (TPV + RTV)	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su tipranaviru / ritonaviru, rekomenduojamą dolutegraviro dozę suaugusiesiems reikia vartoti du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Pasireiškus atsparumui integrazių grupei, reikia vengti vartoti tokį derinį (žr. 4.4 skyrių).
Fosamprenaviras / ritonaviras (FPV + RTV)	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Kai nėra atsparumo integrazių grupei, dozės keisti nebūtina. Pasireiškus atsparumui integrazių grupei, reikia apgalvotai skirti kitokius derinius, kurių sudėtyje nėra fosamprenaviro / ritonaviro.
Darunaviras / ritonaviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nebūtina.
Lopinaviras / ritonaviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Dozės keisti nebūtina.
<b>Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai</b>		
Daklatasviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 %  Daklatsviro ↔	Daklatasviras kliniškai reikšmingai nekeičia dolutegraviro koncentracijos plazmoje. Dolutegraviras nekeičia daklatsviro koncentracijos plazmoje. Dozės keisti nebūtina.
<b>Kiti vaistiniai preparatai</b>		
<i>Kalio kanalų blokatoriai</i>		
Fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu)	Fampridino ↑	Dėl OCT2 nešiklio slopinimo gali padidėti kartu su dolutegraviru vartojamo fampridino koncentracija plazmoje ir tai gali sukelti traukulių priepuolius.

		Vartojimas kartu netirtas. Fampridino negalima vartoti kartu su dolutegraviru.
<i>Vaistiniai preparatai traukuliams gydyti</i>		
Karbamazepinas	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 49\%$ $C_{max} \downarrow 33\%$ $C_{\tau} \downarrow 73\%$	Vartojant kartu su karbamazepinu, rekomenduojamą dolutegraviro dozę suaugusiesiems reikia vartoti du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra atsparumas INI grupės preparatams, vietoj karbamazepino reikia vartoti kitokius vaistinius preparatus.
Okskarbazepinas Fenitoinas Fenobarbitalis	Dolutegraviro ↓ (Netirta, bet tikimasi sumažėjimo dėl <i>UGT1A1</i> ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Vartojant kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais, rekomenduojamą dolutegraviro dozę suaugusiesiems reikia vartoti du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra atsparumas INI grupės preparatams, reikia vartoti kitokius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje nėra šių metabolizmą sužadinančių veikliųjų medžiagų.
<i>Azolų grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</i>		
Ketokonazolas Flukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Vorikonazolas	Dolutegraviro ↔ (Netirta)	Dozės keisti nebūtina. Remiantis tyrimų su kitais CYP3A4 inhibitoriais duomenimis, žymaus padidėjimo nesitikima.
<i>Vaistažolių preparatai</i>		
Jonažolių preparatai	Dolutegraviro ↓ (Netirta, bet tikimasi sumažėjimo dėl <i>UGT1A1</i> ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Vartojant kartu su jonažolių preparatais, rekomenduojamą dolutegraviro dozę suaugusiesiems reikia vartoti du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra atsparumas INI grupės preparatams, reikia vartoti kitokius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje nėra jonažolių.
<i>Antacidiniai preparatai ir papildai</i>		
Antacidiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio / aliuminio	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 74\%$ $C_{max} \downarrow 72\%$ (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	Antacidinius preparatus, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio, reikia išgerti kitu laiku nei vartojamas dolutegraviras (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms arba likus ne mažiau kaip 6 valandoms).
Kalcio papildai	Dolutegraviro ↓ $AUC \downarrow 39\%$ $C_{max} \downarrow 37\%$ $C_{24} \downarrow 39\%$ (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	Kalcio papildus, geležies papildus ir multivitaminus reikia išgerti kitu laiku nei vartojamas dolutegraviras (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms arba likus ne mažiau kaip 6 valandoms).

Geležies papildai	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	
Multivitaminai	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (kompleksinis susijungimas su daugiavalenčiais jonais)	
<i>Kortikosteroidai</i>		
Prednizonas	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>24</sub> ↑ 17 %	Dozės keisti nebūtina.
<i>Vaistiniai preparatai diabetui gydyti</i>		
Metforminas	Metformino ↑ Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą: metformino AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis du kartus per parą: metformino AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti kartu su dolutegraviru skiriamo metformino dozės sumažinimo galimybę, nes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė pieno rūgšties acidozės rizika dėl padidėjusios metformino koncentracijos (žr. 4.4 skyrių).
<i>Vaistiniai preparatai mikobakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti</i>		
Rifampicinas	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>r</sub> ↓ 72 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su rifampicinu, kai nėra atsparumo integrazių grupei, rekomenduojamą dozę suaugusiesiems reikia vartoti du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientams, pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri įprastai turėtų būti vartojama vieną kartą per parą, reikia vartoti du kartus per parą. Pasireiškus atsparumui integrazių grupei, reikia vengti vartoti tokį derinį (žr. 4.4 skyrių).
Rifabutinas	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>r</sub> ↓ 30 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nebūtina.

<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis (EE) ir norelgestrominas (NGMN)	Dolutegraviro ↔  EE ↔ <i>AUC</i> ↑ 3 % <i>C<sub>max</sub></i> ↓ 1 %  NGMN ↔ <i>AUC</i> ↓ 2 % <i>C<sub>max</sub></i> ↓ 11 %	Dolutegraviras nesukėlė farmakodinaminio poveikio liuteinizuojančiam hormonui (LH), folikulus stimuliuojančiam hormonui (FSH) ir progesteronui. Kartu su dolutegraviru vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nebūtina.
<i>Analgetikai</i>		
Metadonas	Dolutegraviro ↔  Metadono ↔ <i>AUC</i> ↓ 2 % <i>C<sub>max</sub></i> ↔ 0 % <i>C<sub>τ</sub></i> ↓ 1 %	Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nebūtina.

### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys (VAM) turi būti informuotos apie galimą nervinio vamzdelio pažaidos riziką vartojant dolutegravirą (žr. toliau), įskaitant veiksmingų kontracepcijos priemonių aptarimą.

Jeigu moteris planuoja pastoti, su paciete reikia aptarti tolimesnio gydymo dolutegraviru naudą ir riziką.

### Nėštumas

Vartojimo žmonėms patirtis, gauta atlikus gimimo rezultatų stebėjimo tyrimą Botsvanoje, rodo nedidelę nervinio vamzdelio pažaidos padažnėjimą: 7 atvejai po 3 591 gimdymo (0,19 %; 95 % PI 0,09 %; 0,40 %), kai motinos pastojimo metu buvo gydytos pagal planus, kurių sudėtyje yra dolutegraviro, palyginti su 21 atveju po 19 361 gimdymo (0,11 %; 95 % PI 0,07 %, 0,17 %), kai motinos pastojimo metu buvo gydytos pagal planus, kurių sudėtyje dolutegraviro nėra.

Nervinio vamzdelio pažaidos dažnis bendrojoje populiacijoje yra nuo 0,5 iki 1 atvejo 1 000 gyvų gimusių naujagimių (0,05-0,1 %). Nervinio vamzdelio pažaida dažniausiai atsiranda per pirmąsias 4 embriono vystymosi po pastojimo savaites (maždaug 6 savaitės po paskutiniųjų menstruacijų). Jeigu vartojant dolutegravirą nėštumas diagnozuojamas per pirmąjį trimestrą, su paciete reikia aptarti tolimesnio gydymo dolutegraviru naudą ir riziką, palyginant su pakeitimu į kitą antiretrovirusinio gydymo planą, atsižvelgiant į gestacinį amžių ir kritinį laikotarpį nervinio vamzdelio pažaidai atsirasti.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo registro duomenų analizė nerodo didžiųjų apsigimimų rizikos padidėjimo 600 moterų, kurios nėštumo metu vartojo dolutegravirą, bet šiuo metu turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima įvertinti nervinio vamzdelio pažaidos riziką.

Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims, įskaitant nervinio vamzdelio pažaidą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Duomenys apie ekspoziciją daugiau kaip 1 000 nėštumų antrąjį ar trečiąjį trimestrais nerodo toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui rizikos padidėjimo. Dolutegravirą galima vartoti antrąjį ar trečiąjį nėštumo trimestrais, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Dolutegraviras prasiskverbia per žmogaus placentą. Vartojant su ŽIV gyvenančioms nėščioms moterims, dolutegraviro koncentracijos vaisiaus virkštelėje mediana buvo maždaug 1,3 karto didesnė, palyginti su koncentracija motinos periferinėje plazmoje.

Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiui nepakanka.

### Žindymas

Mažas dolutegraviro kiekis išsiskiria į motinos pieną (nustatyta, kad dolutegraviro koncentracijos motinos piene ir plazmoje santykio mediana yra 0,033). Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

### Vaisingumas

Duomenų apie dolutegraviro poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais dolutegraviro poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientams reikia pasakyti, kad gydymo dolutegraviru metu buvo pranešta apie galvos svaigimą. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į dolutegravirą.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausia nepageidaujama reakcija, kuri buvo nustatyta vienam pacientui, buvo padidėjusio jautrumo reakcija: tai buvo išbėrimas ir sunkus poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių). Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos į gydymą buvo pykinimas (13 %), viduriavimas (18 %) ir galvos skausmas (13 %).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent jau galimai susijusiomis su dolutegraviru, yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

#### 4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Nedažnas	Padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.4 skyrių)
	Nedažnas	Imuniteto atsistatymo sindromas (žr. 4.4 skyrių) **
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Dažnas	Nemiga
	Dažnas	Nenormalūs sapnai
	Dažnas	Depresija
	Dažnas	Nerimas
	Nedažnas	Panikos priepuolis
	Nedažnas	Mintys apie savižudybę*, bandymas nusižudyti* * ypač pacientams, kuriems jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinė liga.
	Retas	Įvykdyta savižudybė* * ypač pacientams, kuriems jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinė liga.
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnas	Pykinimas
	Labai dažnas	Viduriavimas
	Dažnas	Vėmimas
	Dažnas	Pilvo pūtimas
	Dažnas	Viršutinės pilvo dalies skausmas
	Dažnas	Pilvo skausmas
	Dažnas	Diskomfortas pilve
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas
	Nedažnas	Hepatitis
	Retas	Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, bilirubino koncentracijos padidėjimas ***
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Dažnas	Išbėrimas
	Dažnas	Niežulys
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Nedažnas	Artralgija
	Nedažnas	Mialgija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Dažnas	Nuovargis
<b>Tyrimai</b>	Dažnas	Kreatinfosfokinazės (KFK) suaktyvėjimas, kūno masės padidėjimas.

\*\* Žr. toliau skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

\*\*\* Kartu su transaminazių aktyvumo padidėjimu.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Laboratorinių biocheminių tyrimų duomenų pokyčiai*

Per pirmąsias gydymo dolutegraviru savaites padidėjo kreatinino koncentracija serume ir padidėjimas išsilaikė 48 savaites. Vidutinis pokytis po 48 gydymo savaičių, palyginti su pradine koncentracija, buvo 9,96 μmol/l. Gydant pagal įvairius pagrindinio gydymo planus, kreatinino koncentracijų serume padidėjimas buvo panašus. Šie pokyčiai laikomi kliniškai nereikšmingais, nes jie nesuję su glomerulų filtracijos greičio pokyčiais.

### *Kartu esanti hepatito B ar C infekcija*

III fazės tyrimuose buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, su sąlyga, kad pradiniai kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenys nebūtų daugiau kaip 5 kartus didesni už viršutinę normos ribą (VNR). Bendrai saugumo duomenys pacientams, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, buvo panašūs į stebėtus pacientams, neužsikrėtusiems hepatito B arba C infekcija, nors AST ir ALT sutrikimų dažnis buvo didesnis pacientų, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, pogrupyje visose gydymo grupėse. Kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenų padidėjimas, būdingas imuniteto atsistatymo sindromui, buvo stebėtas kai kuriems tiriamiesiems, kuriems pradėdant gydymą dolutegraviru, kartu buvo hepatito B ir (arba) C infekcija, ypač tiems, kurie nutraukė gydymą vaistiniais preparatais nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

### *Imuninės reaktyvacijos sindromas*

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradėdant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančių arba likusių sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą). Vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daugeliui mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas (žr. 4.4 skyrių).

### *Medžiagų apykaitos parametrai*

Antiretrovirusinės terapijos metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Remiantis turimais tebevykstančių P1093 (ING112578) ir *ODYSSEY* (201296) tyrimų, kuriuose dalyvauja 172 kūdikiai, vaikai ir paaugliai (4 savaičių ir vyresni, bet jaunesni kaip 18 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg) ir vartoja rekomenduojamas disperguojamųjų tablečių ir plėvele dengtų tablečių dozes vieną kartą per parą, duomenimis, papildomo pobūdžio nepageidaujamų reakcijų, be jau stebėtų suaugusiųjų populiacijoje, nepastebėta.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenys apie dolutegraviro perdozavimą šiuo metu yra riboti.

Ribota vienkartinės per didelės dozės (iki 250 mg plėvele dengtų tablečių dozės sveikam tiriamajam) pavartojimo patirtis specifinių simptomų ar požymių neparodė, išskyrus išvardytus nepageidaujamų reakcijų sąrašą.

Tolimesnis gydymas turi būti skiriamas pagal kliniškes indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas. Specifinio gydymo dolutegraviro perdozavimo atveju nėra. Jeigu reikia, vaistinio preparato perdozavusiam pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir pacientą tinkamai stebėti. Daug dolutegraviro prisijungia prie plazmos baltymų, todėl nesitikima, kad daug jo pasišalintų iš organizmo dializės metu.



## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, kiti priešvirusiniai vaistiniai preparatai. ATC kodas – J05AJ03.

#### Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą deoksiribonukleino rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

#### Farmakodinaminis poveikis

##### *Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje*

Dolutegraviro  $IC_{50}$  įvairioms laboratorinėms padermėms naudojant *PBMC* (periferinio kraujo mononuklearines ląsteles) buvo 0,5 nmol, o naudojant *MT-4* (transformuotų T limfocitų) ląsteles – nuo 0,7 iki 2 nmol ribose. Panašios  $IC_{50}$  buvo nustatytos klinikiniais izoliatams be didelių skirtumų tarp potipių. A, B, C, D, E, F ir G bei O grupės 24 ŽIV-1 izoliatų vidutinis  $IC_{50}$  rodmuo buvo 0,2 nmol (kitimo sritis 0,02-2,14). Trijų (3) ŽIV-2 izoliatų vidutinis  $IC_{50}$  buvo 0,18 nmol (kitimo sritis 0,09-0,61).

##### *Antivirusinis aktyvumas vartojant kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais*

Vartojant dolutegravirą kartu su kitais tirtais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (stavudinu, abakaviru, efavirenzu, nevirapinu, lopinaviru, amprenaviru, enfuvirtidu, maraviroku ir raltegraviru), antagonistinio poveikio *in vitro* nepastebėta. Be to, antagonistinio dolutegraviro ir adefoviro poveikio nepastebėta ir ribavirinas neturėjo aiškios įtakos dolutegraviro aktyvumui.

##### *Poveikis žmogaus serume*

Tiriant 100 % žmogaus serumo, dėl susijungimo su baltymais aktyvumas pakito vidutiniškai 75 kartus, dėl to atsižvelgiant į baltymų kiekį,  $IC_{90}$  buvo 0,064  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Atsparumas

##### *Atsparumas in vitro*

Tiriant atsparumo atsiradimą *in vitro*, buvo naudojami serijiniai pasažai. Naudojant ŽIV-1 IIIB laboratorines padermes 112 dienų pasažo metu, mutacijų atranka buvo lėta, susijusi su *S153Y* ir *F* pozicijomis, dėl kurios jautrumas pakito daugiausiai 4 kartus (2-4 kartų ribose). Tokių mutacijų neatsirado pacientams, gydytiems dolutegraviru klinikinių tyrimų metu. Naudojant *NL432* padermes, buvo išskirtos *E92Q* (pakitimas kartais, angl. *fold change*, *FC 3*) ir *G193E* (taip pat *FC 3*) mutacijos. *E92Q* mutacija atsirado pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą, buvo atsparumas raltegravirui, gydytiems dolutegraviru (įvardintos kaip antrinės mutacijos vartojant dolutegravirą).

Tolimesniuose atrankos eksperimentuose, kuriuose buvo naudoti B potipio klinikiniai izoliatai, *R263K* mutacijos buvo pastebėtos visuose penkiuose izoliatuose (po 20 savaičių ar vėliau). Tiriant C (n = 2) ir A / G (n = 2) potipių izoliatus, integrazės *R263K* mutacija buvo išskirta tik viename izoliate, o *G118R* – dviejuose izoliatuose. Apie *R263K* buvo pranešta dviem atskiriems klinikinėje programoje dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, bet jie nebuvo gydyti INI, iš kurių organizmo buvo išskirti B ir C potipių izoliatai, bet jautrumas dolutegravirui *in vitro* nepakito. *G118R* mažina mutantų, kurių šios sritys yra paveiktos (*FC 10*), jautrumą dolutegravirui, bet jų nebuvo aptikta pacientams, vartojusiems dolutegravirą III fazės tyrimų programos metu.

Raltegraviro / elvitegraviro pirminės mutacijos (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ir T66I), būdamos vienintelėmis mutacijomis, nekeičia jautrumo dolutegravirui *in vitro*. Kai kartu su šiomis

pirminėmis mutacijomis eksperimentuose su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, buvo papildomų mutacijų, kurios buvo įvardintos kaip antrinės su integrasių inhibitoriais (raltegraviru / elvitegraviru) susijusios mutacijos, jautrumas dolutegravirui vis dar nepakito ( $FC < 2$ , palyginti su laukinio tipo virusais), išskyrus Q148 mutacijos atvejais, kai kartu esant kai kurioms antrinėms mutacijoms, buvo stebėtas 5-10 ar didesnis  $FC$ . Q148 mutacijų (H / R / K) įtaka buvo patikrinta ir pasažo eksperimentais su mutantais, turinčiais paveiktą sritį. Serijinių pasažų su NL432 paderme duomenimis, pradedant mutantais, turinčiais paveiktą sritį, N155H ar E92Q padermių, tolimesnės atsparumo atrankos nepastebėta ( $FC$  nepakito maždaug 1). Priešingai, pradedant mutantais, turinčiais užslėptą mutaciją Q148H ( $FC 1$ ), buvo pastebėta įvairių antrinių mutacijų, dėl kurių  $FC$  rodmenys padidėjo iki  $> 10$ .

Kliniškai reikšminga fenotipinio pokyčio riba ( $FC$ , palyginti su laukinio tipo virusais) nenustatyta. Rezultatus geriau prognozuoti pagal genotipinį atsparumą.

Buvo įvertintas 705 raltegravirui atsparių izoliatų, išskirtų iš raltegravirą vartojusių pacientų organizmo, jautrumas dolutegravirui. Dolutegraviro  $FC$  94 % iš 705 klinikinių izoliatų buvo mažesnis arba lygus 10.

#### *Atsparumas in vivo*

Anksčiau negydytų pacientų, vartojusių dolutegravirą + 2 NATI vaistinius preparatus IIb ir III fazės tyrimų metu, duomenimis, atsparumo integrasių ar NATI grupių vaistiniams preparatams atsiradimo nepastebėta (n = 1 118, remiantis 48-96 savaičių stebėjimo duomenimis). Remiantis anksčiau negydytų pacientų, vartojusių dolutegravirą + lamivudiną GEMINI tyrimų metu (n = 716), 144-osios savaitės duomenimis, nepastebėta, kad būtų pasireiškęs atsparumas integrasių inhibitorių ar NATI grupių vaistiniams preparatams.

Remiantis pacientų, kuriems pirmesnis gydymas buvo neveiksmingas, bet jie nebuvo gydyti integrasių grupės vaistiniaisiais preparatais (SAILING tyrimas), duomenimis, 4 iš 354 pacientų (remiantis 48 savaičių stebėjimo duomenimis), gydytų dolutegraviru, kuris buvo vartotas kartu su tyrėjo parinktu pagrindiniu gydymo planu (PGP), buvo nustatytos su integrasių inhibitoriais susijusios mutacijos. Dviem iš šių keturių tiriamųjų buvo nustatyta unikali R263K integrasių mutacija, kuriai esant, didžiausias  $FC$  buvo 1,93, vienam tiriamajam buvo polimorfinė V151V/I integrasių mutacija, kuriai esant, didžiausias  $FC$  buvo 0,92, bei vienas tiriamasis turėjo integrasių mutaciją prieš pradedant tyrimą ir buvo manoma, kad jis buvo vartojęs integrasių arba užsikrėtęs integrasių atspariais virusais nuo kito žmogaus. Be to, buvo išskirta R263K mutacija *in vitro* (žr. anksčiau).

Atsparumo integrasių grupės vaistiniams preparatams (VIKING-3 tyrimas) atvejais buvo išskirtos toliau išvardytos mutacijos 32 pacientui, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas pagal apibūdinimą protokole (VNVPAP) per 24 savaičių laikotarpį ir turintiems porinį genotipą (visi gydyti 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių doze du kartus per parą + vaistiniaisiais preparatais pagal optimizuotą gydymo planą): 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) ir N155H (n = 1) bei E157E/Q (n = 1). Integrasių atsparumas gydymo metu paprastai pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo Q148 mutacija (prieš pradedant tyrimą arba remiantis istorijos duomenimis). Dar penkiems tiriamiesiems pasireiškė VNVPAP tarp 24-osios ir 48-osios savaičių, o 2 iš šių 5 tiriamųjų turėjo gydymo sukeltą mutaciją. Buvo stebėtos L74I (n = 1), N155H (n = 2) gydymo sukeltos mutacijos ar mutacijų deriniai.

VIKING-4 tyrimo metu buvo tirtas gydymas dolutegraviru (kartu su optimaliu pagrindiniu gydymu) pacientams, kurie patikros metu turėjo pirminį genotipinį atsparumą INI grupės preparatams (30 pacientų). Stebėtos gydymo sukeltos mutacijos atitiko tas, kurios buvo stebėtos VIKING-3 tyrimo metu.

Penkiems iš 159 vaikų populiacijos pacientų, kurių atsakas į pirmesnę gydymą buvo nepakankamas, bet kurie nebuvo gydyti integrasių grupės vaistiniaisiais preparatais, vartojant dolutegravirą kartu su tyrėjo pasirinktu pagrindiniu gydymo planu, buvo pastebėta su integrasių inhibitoriais susijusi G118R mutacija. Keturi iš šių 5 dalyvių turėjo šias papildomas su integrasių susijusias mutacijas: L74M,

E138E/K, E92E/Q ir T66I. Keturių iš 5 dalyvių, kuriems atsirado G118R, buvo prieinami fenotipo duomenys. Šių keturių dalyvių dolutegraviro *FC* (pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo virusais) rodmenų kitimo sritis buvo nuo 6 iki 25 kartų.

#### Poveikis elektrokardiogramai

Svarbaus poveikio QTc intervalui nepastebėta vartojant dozes, kurios viršijo gydomąsias dozes maždaug tris kartus.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Pirmiau negydytiems pacientams

Dolutegraviro veiksmingumo ŽIV užsikrėtusiems anksčiau negydytiems tiriamiesiems duomenys pagrįsti 96 savaitių duomenų, gautų dviejų atsitiktinių imčių tarptautinių dvigubai koduotų aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų *SPRING-2* (ING113086) ir *SINGLE* (ING114467) metu, analize. Šiuos duomenis patvirtino 96 savaitių atviru būdu atliktas atsitiktinių imčių veikliąja medžiaga kontroliuojamas tyrimas *FLAMINGO* (ING114915) ir papildomi duomenys buvo gauti atviros *SINGLE* tyrimo fazės iki 144 savaitių metu. Suaugusiųjų gydymo dolutegraviru kartu su lamivudinu veiksmingumas pagrįstas duomenimis 144-ąją savaitę, gautais dviejų identišku 148 savaitių trukmės atsitiktinių imčių, daugiacentrių, dvigubai koduotu būdu atliktų, ne prastesnio vaistinio preparato poveikio tyrimų *GEMINI 1* (204861) ir *GEMINI 2* (205543) metu.

*SPRING-2* tyrimo duomenimis, 822 suaugę tiriamieji buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir išgėrė ne mažiau kaip vieną dozę arba 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių vieną kartą per parą, arba 400 mg raltegraviro (RAL) du kartus per parą, abiem atvejais tiriamieji kartu vartojo arba ABC / 3TC, arba TDF / FTC. Prieš pradėdant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 36 metai, 14 % iš jų buvo moteriškos lyties, 15 % – ne baltaodžiai, 11 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija ir 2 % buvo nustatyta C klasė pagal CDC (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) (šios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios).

*SINGLE* tyrimo duomenimis, 833 tiriamieji buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir išgėrė ne mažiau kaip vieną dozę arba 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių vieną kartą per parą kartu vartodami pastovias abakaviro ir lamivudino dozes (dolutegraviras + ABC / 3TC), arba gėrė pastovias efavireno, tenofoviro ir emtricitabino dozes (EFV / TDF / FTC). Prieš pradėdant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 35 metai, 16 % iš jų buvo moteriškos lyties, 32 % – ne baltaodžiai, 7 % kartu buvo užsikrėtę hepatito C infekcija ir 4 % buvo nustatyta C klasė pagal CDC (šios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios).

*SPRING-2* ir *SINGLE* tyrimų pirminė vertinamoji baigtis ir kitos baigtys 48-ąją savaitę (įskaitant baigtis, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius lydinčiuosius kintamuosius) nurodytos 5 lentelėje.

**5 lentelė. Atsakas *SPRING-2* ir *SINGLE* tyrimų 48-ą savaitę (momentinis algoritmas, < 50 kopijų/ml)**

	<i>SPRING-2</i>		<i>SINGLE</i>	
	50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą + 2 NATI N = 411	RAL 400 mg du kartus per parą + 2 NATI N = 411	50 mg dolutegraviro + ABC/3TC vieną kartą per parą N = 414	EFV/TDF/FTC vieną kartą per parą N = 419
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Skirtumas tarp gydymo būdų *	2,5% (95 % PI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % PI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	5 %	8 %	5 %	6 %

<b>ŽIV-1 RNR &lt; 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinį lydinčių kintamuosius</b>				
<b>Pradinė virusų koncentracija (kopijų/ml)</b>				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
<b>Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm<sup>3</sup>)</b>				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
nuo 200 iki < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
<b>Pagrindinio gydymo plano NATI</b>				
ABC / 3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	N/D	N/D
TDF / FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	N/D	N/D
<b>Lytis</b>				
Vyriška	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Moteriška	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
<b>Rasė</b>				
Baltaodžiai	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerikiečiai / afrikiečiai / kiti	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
<b>Amžius (metais)</b>				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
CD4 pokyčio mediana, palyginti su pradiniu kiekiu	230	230	246‡	187‡
* Atsižvelgiant į pradinį sluosniavimo veiksmus. † Įskaitant tiriamuosius, kurių PGP buvo pakeistas į naują grupę arba PGP nebuvo leidžiama keisti pagal protokolą, arba dėl nepakankamo veiksmingumo anksčiau 48 savaitės (tik SPRING-2), tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą anksčiau 48 savaitės dėl nepakankamo arba išnykusio veiksmingumo, ir tiriamuosius, kuriems buvo nustatyta ≥ 50 kopijų per 48 savaitių laikotarpį. ‡ Koreguotas vidutinis skirtumas tarp gydymo būdų buvo statistiškai reikšmingas (p < 0,001).				

SPRING-2 tyrimo 48-ąją savaitę dolutegraviras buvo ne mažiau veiksmingas už raltegravirą, o remiantis SINGLE tyrimo duomenimis, dolutegraviro + ABC / 3TC derinys buvo pranašesnis už efavireno / TDF / FTC derinį (p = 0,003) (pirmiau esanti 5 lentelė). Remiantis SINGLE tyrimo duomenimis, laikotarpio iki tol, kol pasireiškė virusų slopinimas, mediana buvo trumpesnė dolutegraviru gydytiems pacientams (28 paros palyginti su 84, p < 0,0001, analizės metodas nustatytas prieš tyrimą ir pritaikytas daugialypei analizei).

96-ąją savaitę rezultatai atitiko 48-osios savaitės rezultatus. SPRING-2 tyrimo metu dolutegraviras vis tiek buvo ne mažiau veiksmingas už raltegravirą (virusų slopinimas 81 % pacientų, palyginti su 76 %), o CD4 kiekio pokyčio mediana buvo atitinkamai 276, palyginti su 264 ląstelėmis/mm<sup>3</sup>. Remiantis SINGLE tyrimo duomenimis, dolutegraviro + ABC / 3TC derinys vis dar buvo pranašesnis už EFV / TDF / FTC derinį (virusų slopinimas 80 % pacientų, palyginti su 72 %, skirtumas tarp gydymo būdų 8,0 % (2,3, 13,8), p = 0,006, o koreguotasis vidutinis CD4 kiekio pokytis buvo atitinkamai 325,

palyginti su 281 ląstele/ mm<sup>3</sup>. Atviros *SINGLE* tyrimo fazės 144-ąją savaitę dolutegraviro + ABC / 3TC grupėje buvo palaikomas didesnis virusų slopinimas (71 %), palyginti su EFV / TDF / FTC grupe (63 %), skirtumas tarp gydymo būdų buvo 8,3 % (2,0, 14,6).

Remiantis atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių veikliąja medžiaga kontroliuojamo *FLAMINGO* (ING114915) tyrimo duomenimis, 484 ŽIV-1 užsikrėtę, pirmiau antiretrovirusinių vaistinių preparatų nevartoję suaugusieji gėrė vieną dozę arba 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių vieną kartą per parą (n = 242), arba 800 mg/100 mg darunaviro / ritonaviro (DRV/r) vieną kartą per parą (n = 242), abiem atvejais tiriamieji kartu vartojo arba ABC / 3TC, arba TDF / FTC. Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 34 metai, 15 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 28 % ne baltaodžiai, 10 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija ir 3 % turėjo C grupės CDC. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios. Virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) 48-ąją savaitę dolutegraviro grupėje buvo dažnesnis (90 %) nei DRV / r grupėje (83 %). Koreguotasis dalies skirtumas ir 95 % PI buvo 7,1 % (0,9, 13,2), p = 0,025. Virusų slopinimas 96-ąją savaitę dolutegraviro grupėje buvo didesnis (80 %), palyginti su DRV/r grupe (68 %), koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų buvo [dolutegraviras-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % PI: [4,7, 20,2].

Remiantis identišku 148 savaitių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktu *GEMINI 1* (204861) ir *GEMINI 2* (205543) tyrimų duomenimis, 1 433 suaugusiems, ŽIV-1 užsikrėtusiems, antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais anksčiau negydytiems tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozę kartu su 300 mg lamivudino vieną kartą per parą pagal gydymo dviem vaistinėmis preparatais planą arba 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozę vieną kartą per parą kartu su pastovių TDF / FTC dozių deriniu pagal gydymo trimis vaistinėmis preparatais planą. Tiriamieji į tyrimą buvo priimti, kai atrankos metu jų ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo nuo 1 000 kopijų/ml iki ≤ 500 000 kopijų/ml. Pradedant tyrimą, remiantis apibendrintais tyrimų duomenimis, pacientų amžiaus mediana buvo 33 metai, 15 % pacientų buvo moteriškos lyties, 31 % – ne baltųjų rasės, 6 % – kartu buvo užsikrėtę hepatito C infekcija ir 9 % buvo nustatyta 3 CDC stadija. Maždaug vienas trečdalis pacientų buvo užsikrėtę ne B potipio ŽIV. Šios savybės tarp gydymo grupių buvo panašios. Virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) 48-ąją savaitę gydymo dolutegraviru kartu su lamivudinu grupėje buvo ne blogesnis nei gydymo dolutegraviru kartu su TDF / FTC grupėje (kaip parodyta 6 lentelėje). Apibendrintos analizės duomenys atitiko individualių tyrimų duomenis, kurių metu buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis (tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalies skirtumas pagal momentinį duomenų rinkimo algoritmą). Koreguotasis skirtumas *GEMINI 1* tyrimo metu buvo -2,6 % (95 % PI: -6,7; 1,5), o *GEMINI 2* tyrimo duomenimis, -0,7 % (95 % PI: -4,3; 2,9), su prieš tyrimą apibrėžta 10 % ne prastesnio vaistinio preparato riba.

**6 lentelė. Atsakas (< 50 kopijų/ml, momentiniai duomenys) *GEMINI 1* + 2 tyrimo metu, apibendrinti duomenys 48-ąją savaitę**

	<b>Dolutegraviras + 3TC (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegraviras + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)</b>
Visi pacientai	655/716 (91)	669/717 (93)
	koreguotasis skirtumas -1,7 % (PI 95, -4,4, 1,1) <sup>a</sup>	
Pagal pradinę ŽIV-1 RNR		
≤ 100 000 kopijų/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopijų/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Pagal CD4+		
≤ 200 kopijų/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 kopijų/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Pagal ŽIV-1 potipį		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Ne B	231/249 (93)	217/229 (95)

Atkritis iki 48 savaitės <sup>b</sup>	6 (< 1)	4 (< 1)
Vidutinis CD4 kiekio pokytis 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, kopijų/mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> Koreguota, atsižvelgiant į pradinius stratifikacijos veiksnius: ŽIV-1 RNR koncentracijas plazmoje (≤ 100 000 kopijų/ml, palyginti su > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių kiekį (≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> , palyginti su > 200 kopijų/mm <sup>3</sup> ). <sup>b</sup> Patvirtintos ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje ≥ 200 kopijų/ml po pirmiau patvirtinto slopinimo < 200 kopijų/ml.		

96-ąją ir 144-ąją savaites GEMINI tyrimuose 95 % patikimumo intervalo apatinė riba, kai buvo nustatytas koreguotas gydymo skirtumas tarp asmenų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo < 50 kopijų/ml (apibendrinti duomenys), buvo didesnė nei -10 % nenuvrtėjimo riba atskiriems tyrimams ir bendrai analizei, žr. 7 lentelę.

**7 lentelė. Virusologiniai rezultatai (momentinių duomenų algoritmas) GEMINI 1 + 2, apibendrinti duomenys 96-ąją ir 144-ąją savaitę**

	GEMINI-1 ir GEMINI-2 apibendrinti duomenys*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	96 savaitė		144 savaitė	
<b>ŽIV-1 RNR &lt;50 kopijų/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Skirtumas tarp gydymo būdų<sup>†</sup></b> (95 % pasitikėjimo intervalai)	-3.4 % (-6.7, 0.0)		-1.8 % (-5.8; 2.1)	
<b>Virusinio atsako nebuvimas</b> <u>Priežastys</u>	3 %	2 %	3 %	3 %
Lango periodo duomenys ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nutraukta, trūksta veiksmingumo	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Nutraukta, kitos priežastys ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Pokyčiai ARG	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Virusologinių duomenų 96 /144 savaičių laikotarpiu nėra</b> <u>Priežastys</u>	11 %	9 %	15 %	14 %
Tyrimas nutrauktas dėl INR ar mirties	3 %	3 %	4 %	4 %
Tyrimas nutrauktas dėl kitų priežasčių	8 %	5 %	11 %	9 %
Neatliktas tolimesnis tyrimas	3 %	1 %	3 %	3 %
Atšaukė sutikimą	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokolo nukrypimai	1 %	1 %	2 %	1 %
Gydytojų sprendimas	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Trūksta duomenų lango periodo tyrime	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG= Dolutegraviras				
* Bendros analizės rezultatai atitinka atskirų tyrimų rezultatus.				
<sup>†</sup> Remiantis CMH stratifikuota analize, koreguojama atsižvelgiant į šiuos pradinius stratifikacijos veiksnius: ŽIV-1 RNR plazmoje (≤ 100 000 kopijų/ml, palyginti su > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių skaičiumi (≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> , palyginti su > 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> ). Apibendrinta analizė taip pat buvo suskirstyta pagal tyrimą. Vertinama naudojant ne mažesnio nei 10 % skirtumo ribą.				
N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje				

Vidutinis CD4+ T-ląstelių skaičiaus padidėjimas iki 144-osios savaitės buvo 302 ląstelės/mm<sup>3</sup> dolutegraviro ir lamivudino grupėje ir 300 ląstelių/mm<sup>3</sup> dolutegraviro ir tenofoviro/emtricitabino grupėje.

*Gydymo sukeltas atsparumas pirmiau negydytiems pacientams, kurių atsakas į gydymą buvo nepakankamas*

Per 96 *SPRING-2*, *FLAMINGO* tyrimų savaites ir 144 *SINGLE* tyrimo savaites nebuvo pastebėta gydymo sukulto pirminio atsparumo integrazių ar NATI grupės vaistiniams preparatams atvejų grupėse, kuriose buvo vartotas dolutegraviras. Palyginamųjų vaistinių preparatų grupėse taip pat nebuvo gydymo sukulto atsparumo atvejų pacientams, gydytiems darunaviru / r *FLAMINGO* tyrimo metu. Remiantis *SPRING-2* tyrimo duomenimis, keturių RAL grupės pacientų atsakas į gydymą buvo nepakankamas, atsiradus pagrindinėms NATI mutacijoms, ir vieno paciento, kuriam pasireiškė atsparumas raltegravirui. Remiantis *SINGLE* tyrimo duomenimis, šešių EFV / TDF / FTC grupės pacientų atsakas į gydymą buvo nepakankamas atsiradus mutacijoms, susijusioms su atsparumu NNATI, ir vienam atsirado pagrindinė NATI mutacija. Per 144 *GEMINI 1* ir *GEMINI 2* tyrimų savaites atsiradusio atsparumo integrazių arba NATI grupės vaistiniams preparatams atvejų dolutegravirui + 3TC arba palyginamojo gydymo dolutegraviru + TDF / FTC grupėse nepastebėta.

*Pacientams, kurių atsakas į pirmesni gydymą buvo nepakankamas, bet jie nebuvo gydyti integrazių grupės vaistiniaisiais preparatais*

Tarptautinio daugelyje centrų atlikto dvigubai koduoto *SAILING* tyrimo (ING111762) duomenimis, 719 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių tiriamųjų, kuriems buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas (ARG), atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba 50 mg dolutegravirui plėvele dengtų tablečių dozę vieną kartą per parą, arba 400 mg raltegravirui du kartus per parą kartu su tyrėjo parinktu pagrindinio gydymo planu, kurį sudarė iki 2 vaistinių preparatų (įskaitant ne mažiau kaip vieną pilnai aktyvų vaistinį preparatą). Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 43 metai, 32 % iš jų buvo moteriškos lyties, 50 % – ne baltaodžiai, 16 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija ir 46 % buvo nustatyta C klasė pagal CDC. Pradedant tyrimą, visiems pacientams buvo pasireiškęs atsparumas ne mažiau kaip dviejų grupių ARG vaistiniams preparatams ir 49 % tiriamųjų buvo pasireiškęs atsparumas ne mažiau kaip 3 grupių ARG vaistiniams preparatams.

*SAILING* tyrimo baigtys 48-ą savaitę (įskaitant baigtis, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius kovariantus) nurodytos 8 lentelėje.

**8 lentelė. Atsakas *SAILING* tyrimo 48-ą savaitę (momentinis algoritmas, < 50 kopijų/ml)**

	<b>50 mg dolutegravirui vieną kartą per parą + PGP</b>	<b>RAL 400 mg du kartus per parą + PGP</b>
	<b>N = 354<sup>§</sup></b>	<b>N = 361<sup>§</sup></b>
<b>ŽIV-1 RNR &lt; 50 kopijų/ml</b>	71 %	64 %
Koreguotas skirtumas tarp gydymo būdų ‡	7,4 % (95 % PI: 0,7 %, 14,2 %)	
<b>Virusologinio atsako nebuvimas</b>	20 %	28 %
<b>ŽIV-1 RNR &lt; 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinius lydinčiuosius kintamuosius</b>		
<b>Pradinė virusų koncentracija (kopijų/ml)</b>		
≤ 50 000 kopijų/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 kopijų/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
<b>Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
nuo 50 iki < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
nuo 200 iki < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (72 %)
<b>Pagrindinio gydymo planas</b>		
Genotipinio jautrumo balas* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotipinio jautrumo balas* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Pagrindinio gydymo plano sudėtyje yra / nėra DRV		
DRV nevertojamas	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)

DRV vartojamas, kai yra pirminių PI mutacijų	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
DRV vartojamas, kai nėra pirminių PI mutacijų	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
<b>Lytis</b>		
Vyriška	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Moteriška	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
<b>Rasė</b>		
Baltaodžiai	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afroamerikiečiai / afrikiečiai / kiti	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
<b>Amžius (metais)</b>		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
<b>ŽIV potipis</b>		
B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Kiti†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
CD4+ T ląstelių vidutinis padaugėjimas (ląstelių/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Atsižvelgiant į pradinius sluosniavimo veiksnius. § Keturių (4) tiriamųjų duomenys buvo pašalinti iš veiksmingumo analizės dėl duomenų vientisumo vienoje tyrimo vietoje. * Genotipinio jautrumo balas (GJB) buvo apibūdinamas bendru ARG vaistinių preparatų, esančių PGP, kuriems pradedant tyrimą buvo jautrumas remiantis genotipinio atsparumo tyrimų duomenimis, skaičiumi. † Kiti potipiai: kompleksinis (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), visi kiti < 10.		

*SAILING* tyrimo duomenimis, virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) Tivicay grupėje (71 %) buvo statistiškai reikšmingai didesnis už nustatytą raltegraviro grupėje (64 %) 48-ą savaitę ( $p = 0,03$ ).

Statistiškai reikšmingai mažiau Tivicay gydytų tiriamųjų (4 iš 354, 1 %) nereagavo į gydymą dėl pasireiškusio atsparumo integravimui nei vartojančių raltegravirą (17 iš 361, 5 %) ( $p = 0,003$ ) (išsamia informaciją žr. pirmiau esančiame skyrelyje „*Atsparumas in vivo*“).

*Pacientai, kurių atsakas į pirmesnę gydymą, kurio sudėtyje buvo integravimosi inhibitorius, buvo nepakankamas (atsparumas integravimosi grupei)*

Daugelyje centrų atlikto atviro vienos grupės *VIKING-3* tyrimo (ING112574) duomenimis, ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytas ARG ir pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas ir esamu laiku arba anksčiau buvo nustatytas atsparumas raltegravirui ir (arba) elvitegravirui, 7 dienas vartojo Tivicay po 50 mg plėvele dengtų tablečių dozę du kartus per parą kartu su tuo metu taikomu pagrindinio gydymo planu, kuris jau buvo neveiksmingas, bet su optimaliu pagrindiniu ARG nuo 8-os paros. Į tyrimą buvo įtraukti 183 pacientai, iš kurių 133-iems atrankos metu buvo nustatytas INI atsparumas ir 50-čiai atsparumas buvo nustatytas tik remiantis istorijos duomenimis (ir nebuvo nustatytas atrankos metu). Pagal tuo metu taikomą gydymo planą, atsakas į kurį buvo nepakankamas, raltegravirą / elvitegravirą vartojo 98 iš 183 pacientų (kitiems tai buvo dalis pirmesnio gydymo, atsakas į kurį buvo nepakankamas). Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 48 metai, 23 % iš jų buvo moteriškos lyties, 29 % – ne baltaodžiai ir 20 % kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija. Pradinė CD4+ mediana buvo 140 ląstelių/mm<sup>3</sup>, ankstesnio ARG trukmės mediana buvo 14 metų ir 56 % pacientų buvo nustatyta C klasė pagal CDC. Pradedant tyrimą, tiriamiesiems buvo nustatytas atsparumas įvairių grupių ARG vaistiniams preparatams: 79 % turėjo ≥ 2 NATI, 75 % – ≥ 1 NNATI ir 71 % ≥ 2 PI reikšmingų mutacijų; 62 % buvo užsikrėtę ne R5 virusais.



Vidutinis ŽIV RNR pokytis 8-ą parą, palyginti su pradiniu kiekiu (svarbiausioji vertinamoji baigtis) buvo  $-1,4 \log_{10}$  kopijų/ml (95 % PI  $-1,3 - -1,5 \log_{10}$ ,  $p < 0,001$ ). Atsakas buvo susijęs su pradinės INI mutacijos atsiradimo būdu (pateikta 9 lentelėje).

**9 lentelė. Virusologinis atsakas (8-ą parą) po 7 dienų veiksmingos monoterapijos pacientams, vartojantiems RAL / EVG pagal tuo metu taikomą gydymo planą, atsakas į kurį buvo nepakankamas (VIKING 3)**

Pradiniai parametrai	Po 50 mg dolutegraviro du kartus per parą N = 88*		
	n	Vidutiniškai (SN) ŽIV-1 RNR $\log_{10}$ kopijų/ml plazmoje	Mediana
IN mutacijų grupė prieš pradedant tyrimą vartojant RAL / EVG			
Kitokia nei Q148H/K/R pagrindinė mutacija <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 antraeilė mutacija <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥ 2 antraeilės mutacijos <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* 88 iš 98 tiriamųjų, vartojusių RAL šiuo metu skiriamo gydymo plano, atsakas į kurį yra nepakankamas, sudėtyje, buvo aptiktos pradinės pagrindinės INI mutacijos ir buvo įvertinta ŽIV-1 RNR vertinamoji baigtis 8-ąją parą.			
<sup>a</sup> Įskaitant pagrindines IN atsparumo mutacijas N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
<sup>b</sup> Antraeilės G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mutacijos.			

Pacientams, kuriems įtraukimo metu nebuvo nustatytos pagrindinės mutacijos (N = 60) (pvz., RAL / EVG nebuvo dalis dabartinės terapijos, atsakas į kurią buvo nepakankamas), 8-ą dieną buvo  $1,63 \log_{10}$  virusų koncentracijos sumažėjimas.

Po veiksmingos monoterapijos fazės buvo galimybė tiriamiesiems optimizuoti pagrindinio gydymo planą, jeigu buvo įmanoma. Bendrojo atsako dažnis per 24 gydymo savaites buvo 69 % (126 iš 183), atsakas dažniausiai išsilaikė 48 savaites 116 iš 183 (63 %) pacientų, kurių ŽIV-1 RNR buvo  $< 50$  kopijų/ml (ITT-E, momentinis algoritmas). Pašalinus pacientų, kurie nutraukė gydymą dėl atsako nepakankamumo ir labai nukrypo nuo protokolo (neteisingas dolutegraviro dozavimas, draudžiamų vaistinių preparatų vartojimas), duomenis, vadinamosios „virusologinių vertinamųjų baigčių (VVB) populiacijos“, atitinkami atsako dažniai buvo 75 % (120 iš 161, 24-ąją savaitę) ir 69 % (111 iš 160, 48-ąją savaitę).

Atsakas buvo mažesnis, kai pradedant tyrimą buvo Q148 mutacija ir ypač, kai buvo  $\geq 2$  antraeilų mutacijų (10 lentelė). Bendrojo jautrumo balas (BJB) taikant optimizuoto pagrindinio gydymo planą (OPGP) nebuvo susijęs su atsaku 24-ąją savaitę ar su atsaku 48-ąją savaitę.

**10 lentelė. Atsakas, atsižvelgiant į pradinį atsparumą, VIKING-3 tyrimo duomenimis.VVB populiacijoje (ŽIV-1 RNR  $< 50$  kopijų/ml, momentinis algoritmas)**

Išskirta IN mutacijų grupė	24-oji savaitė (N = 161)					48-oji savaitė (N = 160)
	BJB = 0	BJB = 1	BJB = 2	BJB > 2	Iš viso	Iš viso
Nėra pagrindinių IN atsparumo mutacijų <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Kitokia nei Q148H/K/R	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)

pagrindinė mutacija <sup>2</sup>						
Q148 + 1 antraeilė mutacija <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 antraeilių mutacijų <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
<sup>1</sup> Istorijos arba fenotipiniai duomenys apie tik INI atsparumą. <sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q. <sup>3</sup> G140A / C / S, E138A/K/T, L74I. BJB: bendrai genotipinis ir fenotipinis atsparumas ( <i>Monogram Biosciences Net Assessment</i> )						

Remiantis *VIKING-3* tyrimo metu gautais duomenimis, CD4+ T ląstelių kiekio pokyčio 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, mediana buvo 61 ląstelė/mm<sup>3</sup>, o 48-ąją savaitę – 110 ląstelių/mm<sup>3</sup>.

Dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo *VIKING-3* tyrimo (ING116529) duomenimis, 30 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių pacientų, kuriems buvo taikytas ARG ir atrankos metu buvo nustatytas pirminis genotipinis atsparumas INI, atsitiktiniu būdu buvo paskirta 7 dienas vartoti arba po 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozė du kartus per parą, arba placebo, kartu taikant gydymą pagal planą, atsakas į kurį buvo nepakankamas, o vėliau atviros fazės metu visi tiriamieji vartojo dolutegravirą. Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 49 metų, 20 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 58 % ne baltųjų rasės ir 23 % tiriamųjų kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija. Pradinio CD4+ kiekio mediana buvo 160 ląstelių/mm<sup>3</sup>, ankstesnio ARV gydymo trukmės mediana buvo 13 metų ir 63 % tiriamųjų buvo nustatyta C klasė pagal CDC (JAV užkrečiamų ligų kontrolės ir profilaktikos centras) klasifikaciją. Tiriamiesiems buvo nustatytas atsparumas įvairių grupių ARV: 80 % tiriamųjų turėjo ≥ 2 NATI, 73 % ≥ 1 NNATI ir 67 % ≥ 2 PI didžiausias mutacijas; 83 % turėjo ne-R5 virusų. Šešiolika tiriamųjų iš 30 (53 %) turėjo užslėptų Q148 virusų prieš pradedant tyrimą. Svarbiausioji vertinamoji baigtis 8-ą parą parodė, kad 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozė du kartus per parą yra veiksmingesnė už placebo (koreguotas gydymo būdų vidutinis skirtumas, vertinant ŽIV RNR koncentracijos plazmoje, palyginti su pradine, pokytis buvo -1,2 log<sub>10</sub> kopijų/ml (95 % PI -1,5 – -0,8 log<sub>10</sub> kopijų/ml, p < 0,001). Atsakas 8-ą šio placebo kontroliuojamojo tyrimo parą pilnai atitiko *VIKING-3* tyrimo (nekontroliuojamo placebo) duomenis, įskaitant pradines atsparumo integravimui kategorijas. 48-ąją savaitę 12 iš 30 (40 %) tiriamųjų turėjo < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (*ITT-E*, momentinis algoritmas).

Remiantis *VIKING-3* ir *VIKING-4* tyrimų (n = 186, VO populiacija) apibendrintų duomenų analize, tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml 48-ąją savaitę, dalis buvo 123 iš 186 (66 %) tiriamųjų. Tiriamųjų, neturėjusių Q148 mutacijų, kuriems buvo nustatyta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, dalis buvo 96 iš 126 (76 %), turėjusių Q148+1 antrinę mutaciją – 22 iš 41 (54 %) ir turėjusių Q148+≥ 2 antrinę mutaciją – 5 iš 19 (26 %) tiriamųjų.

### Vaikų populiacija

Tebevykstančio I / II fazės 48 savaičių trukmės daugelyje centrų atliekamo atviro tyrimo (P1093 / ING112578) duomenimis, dolutegraviro farmakokinetiniai parametrai, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas po dozės vartojimo vieną kartą per parą buvo įvertinti gydant pagal kombinuotojo gydymo planus ŽIV-1 infekuotiems kūdikiams, vaikams ir paauglius (4 savaičių ar vyresnius, bet jaunesnius kaip 18 metų), kurių dauguma jau buvo gydyti pirmiau.

Veiksmingumo duomenys (11 lentelė) apima dalyvių, kurie vartojo rekomenduojamas disperguojamųjų tablečių arba plėvele dengtų tablečių dozes vieną kartą per parą, duomenis.

**11 lentelė. Antivirusinis ir imunologinis aktyvumas 24-ąją ir 48-ąją savaitėmis vaikų populiacijos pacientams**

	24 savaitė N = 75		48 savaitė N = 66	
	n/N	% (95 % PI)	n/N	% (95 % PI)
Dalyvių, kurių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, dalis <sup>a, b</sup>	42 iš 75	56 (44,1 – 67,5)	43 iš 66	65,2 (52,4 – 76,5)
Dalyvių, kurių ŽIV RNR < 400 kopijų/ml, dalis <sup>b</sup>	62 iš 75	82,7 (72,2 – 90,4)	53 iš 66	80,3 (68,7 – 89,1)
	<b>Mediana (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>	<b>Mediana (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>
CD4+ ląstelių kiekio, palyginti su pradiniu, mediana (ląstelės/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
CD4+ ląstelių kiekio, palyginti su pradiniu, procentinis pokytis	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3 = atitinkamai pirmasis ir trečiasis kvartiliai.				
<sup>a</sup> Šioje analizėje ŽIV-1 RNR < 200 kopijų/ml, kai apatinė aptikimo riba (angl. <i>lower limit of detection</i> , <i>LLOD</i> ) yra 200 kopijų/ml, buvo koreguojama ir laikoma > 50 kopijų/ml.				
<sup>b</sup> Šiai analizei buvo naudojamas momentinio duomenų surinkimo algoritmas.				

Remiantis dalyvių, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, duomenimis, 5 iš 36 atsirado su integrinės inhibitoriumi susijusi G118R mutacija. Keturi iš šių 5 dalyvių turėjo šias papildomas su integrase susijusias mutacijas: L74M, E138E/K, E92E/Q ir T66I. Keturių iš 5 dalyvių, kuriems atsirado G118R, buvo prieinami fenotipiniai duomenys. Šių keturių dalyvių dolutegraviro FC (pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo virusais) rodmenų kitimo sritis buvo nuo 6 iki 25 kartų.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tivicay tyrimų su vaikais nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 6 metų amžiaus, užsikrėtusiais ŽIV infekcija, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Duomenų apie dolutegraviro vartojimą kartu su lamivudinu pagal gydymo dviem vaistiniais preparatais planą vaikų populiacijos pacientams nėra.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Dolutegraviro farmakokinetinės savybės sveikų tiriamųjų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra panašios. Dolutegraviro FK kintamumas yra nuo mažo iki vidutinio. I fazės tyrimų su sveikais tiriamaisiais duomenimis, *AUC* ir *C<sub>max</sub>* CVb% tarp tiriamųjų (angl. *between-subject variability*) įvairių tyrimų metu kito nuo ~20 iki 40 %, o *C<sub>τ</sub>* – nuo 30 iki 65 %. Dolutegraviro FK kintamumas tarp tiriamųjų buvo didesnis ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų nei sveikų tiriamųjų. Kintamumas tiriamojo organizme (angl. *the within-subject variability* [*CVw%*]) yra mažesnis nei kintamumas tarp tiriamųjų.

Disperguojamųjų tablečių ir plėvele dengtų tablečių biologinis prieinamumas yra nevienodas. Disperguojamųjų tablečių santykinis biologinis prieinamumas yra maždaug 1,6 karto didesnis, palyginti su plėvele dengtų tablečių. Todėl 30 mg dolutegraviro dozės, kuri suvartojama išgėrus šešias disperguojamąsias tabletes po 5 mg, ekspozicija bus panaši į 50 mg dolutegraviro dozės, kuri suvartojama išgėrus plėvele dengtą tabletę (tabletes). Panašiai, 25 mg dolutegraviro dozės, kuri suvartojama išgėrus penkias disperguojamąsias tabletes po 5 mg, ekspozicija bus panaši į 40 mg dolutegraviro dozės, kuri suvartojama, išgėrus keturias 10 mg plėvele dengtas tabletes.

### Absorbcija

Išgertas dolutegraviras yra greitai absorbuojamas, *T<sub>max</sub>* mediana yra 1-3 valandos po plėvele dengtų tablečių arba disperguojamųjų tablečių formos pavartojimo.

Maistas didina dolutegraviro absorbcijos dydį ir lėtina absorbciją. Dolutegraviro biologinis prieinamumas priklauso nuo maisto sudėties: mažai riebus, vidutinio riebumo ir labai riebus maistas dolutegraviro  $AUC_{(0-\infty)}$  padidino atitinkamai 33 %, 41 % ir 66 %,  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 46 %, 52 % ir 67 %,  $T_{max}$  pailgėjo atitinkamai iki 3, 4 ir 5 valandas, palyginti su 2 valandomis po plėvele dengtos tabletės išgėrimo nevalgius. Tokie rodmenų padidėjimai gali būti kliniškai reikšmingi tam tikrais atsparumo integrasių grupei atvejais. Todėl pacientams, užsikrėtusiems ŽIV su atsparumu integrasių grupei, Tivicay rekomenduojama išgerti valgant (žr. 4.2 skyrių). Oficialių maisto poveikio tyrimų vartojant disperguojamąsias tabletes neatlikta. Vis dėlto, remiantis turimais duomenimis, vartojant disperguojamąsias tabletes, nesitikima didesnio maisto poveikio, palyginti su plėvele dengtomis tabletėmis.

Dolutegraviro absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

### Pasiskirstymas

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug dolutegraviro (> 99 %) prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, tariamasis pasiskirstymo tūris ŽIV užsikrėtusių pacientų organizme yra nuo 17 l iki 20 l. Prisijungimas prie plazmos baltymų nepriklauso nuo dolutegraviro koncentracijos. Bendrai kraujyje ir plazmoje esančios su vaistiniu preparatu susijusios radioaktyvios medžiagos koncentracijų santykiai buvo vidutiniškai nuo 0,441 iki 0,535, o tai rodo tik minimalų radioaktyvios medžiagos ryšį su kraujo ląstelėmis. Neprisijungusio dolutegraviro frakcija plazmoje padidėja, kai yra mažos albumino koncentracijos serume (< 35 g/l), kaip buvo nustatyta tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Dolutegraviro buvo aptikta smegenų skystyje (SS). Remiantis 13 anksčiau neįgydytų tiriamųjų, vartojančių pastovią dolutegraviro dozę kartu su abakaviro / lamivudino gydymo planu, duomenimis, dolutegraviro koncentracija SS buvo vidutiniškai 18 ng/ml (panaši į neprisijungusio vaistinio preparato koncentraciją plazmoje ir didesnė už  $IC_{50}$ ).

Dolutegraviro buvo aptikta moterų ir vyrų lytiniuose takuose.  $AUC$  gimdos kaklelio gleivėse, gimdos kaklelio ir makšties audiniuose sudarė 6-10 % atitinkamos koncentracijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis.  $AUC$  spermoje sudarė 7 % ir tiesiosios žarnos audinyje – 17 % atitinkamos koncentracijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

### Biotransformacija

Daugiausia dolutegraviro yra metabolizuojama gliukuronizacijos būdu veikiant UGT1A1, mažiau – veikiant CYP3A. Dolutegraviras yra pagrindinė kraujotakoje esanti medžiaga plazmoje. Per inkstus nepakitusios veikliosios medžiagos eliminuojama nedaug (< 1 % dozės). Penkiasdešimt trys procentai visos išgertos dozės šalinama iš organizmo su išmatomis nepakitusios medžiagos pavidalu. Nežinoma, visas ar dalis šio kiekio taip šalinama dėl to, kad veiklioji medžiaga nebuvo absorbuota arba kad su tulžimi buvo pašalinti gliukuronidų konjugatai, kuriems vėliau suirus žarnų spindyje, gali vėl formuotis nepakitusi veiklioji medžiaga. Trisdešimt du procentai visos išgertos dozės šalinama iš organizmo su šlapimu arba dolutegraviro gliukuronidų (18,9 % visos dozės), arba N-dealkilintų metabolitų (3,6 % visos dozės), arba benzilo anglies oksidacijos reakcijos metu susiformavusių metabolitų (3,0 % visos dozės) pavidalu.

### Sąveika su vaistiniais preparatais

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras tiesiogiai neslopino arba silpnai slopino citochromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT)1A1 ar UGT2B7 fermentus arba *Pgp*, *BCRP*, *BSEP*, *OATP1B1*, *OATP1B3*, *OCT1*, *MATE2-K*, *MRP2* ar *MRP4* nešiklius ( $IC_{50} > 50 \mu\text{mol}$ ). Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Remiantis šiais duomenimis,

nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ir nešiklių substratai, farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nėra OATP 1B1, OATP 1B3 ar OCT substratas.

### Eliminacija

Dolutegraviro galutinės pusinės eliminacijos laikas yra ~14 valandų. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, tariamasis išgerto vaistinio preparato klirensas ( $CL/F$ ) iš ŽIV užsikrėtusių pacientų organizmo yra maždaug 1 l/val.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dolutegraviro farmakokinetikos tiesinis pobūdis priklauso nuo dozės ir formos. Išgėrus plėvele dengtų tablečių formos vaistinio preparato, dolutegraviro farmakokinetika dažniausiai buvo netiesinio pobūdžio ir ekspozicija plazmoje didėjo mažiau nei proporcingai dozei nuo 2 iki 100 mg. Vis dėlto, pasirodė, kad dolutegraviro ekspozicijos padidėjimas vartojant nuo 25 mg iki 50 mg plėvele dengtų tablečių formos dozes yra proporcingas dozei. Vartojant 50 mg plėvele dengtų tablečių dozę du kartus per parą, ekspozicija per 24 valandas buvo maždaug dvigubai didesnė, palyginti su 50 mg plėvele dengtų tablečių doze vieną kartą per parą.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Atsitiktinių imčių dozių ribų nustatymo tyrimas, kurio metu ŽIV-1 užsikrėtusiems tiriamiesiems buvo taikyta monoterapija dolutegraviru (ING111521), parodė greitą ir nuo dozės priklausomą antivirusinį poveikį, vidutinis ŽIV-1 RNR nuokrypis vartojant 50 mg plėvele dengtų tablečių dozę buvo  $2,5 \log_{10}$  1 l-ą parą. Toks antivirusinis atsakas buvo palaikomas 3-4 dienas po paskutiniosios dozės išgėrimo 50 mg grupėje.

FK / FD modeliavimas, kuriam buvo panaudoti apibendrinti klinikinių tyrimų duomenys, gauti tiriant tiriamuosius, kuriems pasireiškia atsparumas integrazių grupės preparatams, rodo, kad dozės padidinimas nuo 50 mg plėvele dengtų tablečių dozės du kartus per parą iki 100 mg plėvele dengtų tablečių dozės du kartus per parą gali padidinti dolutegraviro realųjį veiksmingumą pacientams, kuriems pasireiškia atsparumas integrazių grupės preparatams ir kurių gydymo galimybės yra ribotos dėl išplitusio atsparumo įvairių grupių vaistiniams preparatams. Buvo numatyta, kad tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (ŽIV-1 RNR  $< 50$  kopijų/ml), dalis 24-ąją savaitę padidės maždaug 4-18 % tiriamųjų, turinčių Q148 +  $\geq 2$  G140A/C/S, E138A/K/T, L74I antrinių mutacijų, grupėje. Nors šie sumodeliuoti duomenys nebuvo patvirtinti klinikiniais tyrimais, tokios didelės dozės skyrimą galima apsvarstyti tais atvejais, kai nustatomos Q148 +  $\geq 2$  G140A/C/S, E138A/K/T, L74I antrinės mutacijos pacientams, kurių gydymo galimybės apskritai yra ribotos dėl išplitusio atsparumo įvairių grupių vaistiniams preparatams. Klinikinių 100 mg plėvele dengtų tablečių dozės du kartus per parą vartojimo saugumo ir veiksmingumo duomenų nėra. Kartu vartojamas atazanaviras žymiai padidina dolutegraviro ekspoziciją ir atazanaviro negalima vartoti kartu su didele dolutegraviro doze, nes dėl to atsiradusios dolutegraviro ekspozicijos saugumas neištirtas.

### Ypatingos pacientų populiacijos

#### *Vaikai*

Vieną kartą per parą vartojamų dolutegraviro disperguojamųjų tablečių ir plėvele dengtų tablečių farmakokinetinės savybės ŽIV-1 užsikrėtusių kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 4 savaičių ir vyresnių, bet jaunesnių kaip 18 metų organizme tirtos dviejų tebevykstančių tyrimų (P1093/ING112578 ir ODYSSEY/201296) metu. Sumodeliuotos ekspozicijos tam tikrose kūno masės ribose pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant vaistinio preparato dozes vieną kartą per parą duomenų suvestinė pateikta 12 lentelėje.

**12 lentelė. Vieną kartą per parą dozuojamo dolutegraviro sumodeliuotų FK parametų tam tikrose kūno masės ribose ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos tiriamųjų organizme suvestinė**

Kūno masės ribos (kg)	Dolutegraviro dozavimo forma <sup>a</sup>	Vieną kartą per parą vartojama dozė (mg)	FK parametro geometrinis vidurkis (90 % PI)		
			$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-24h}$ (µg*val./ml)	$C_{24h}$ (ng/ml)
Nuo 3 iki mažesnės kaip 6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1 070 (247, 3 830)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1 240 (257, 4 580)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4 150)
Nuo 10 iki mažesnės kaip 14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3 340)
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3 780)
	PDT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4 260)
Nuo 20 iki mažiau kaip 25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3 960)
	PDT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1 080 (178, 4 690)
Nuo 25 iki mažesnės kaip 30	PDT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4 250)
Nuo 30 iki mažesnės kaip 35	PDT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4 020)
35 ir didesnė	PDT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3 310)
<b>Tikslinė: geometrinis vidurkis</b>				<b>46</b> <b>(37-134)</b>	<b>995</b> <b>(697-2 260)</b>
DT = disperguojamoji tabletė. PDT = plėvele dengta tabletė. d. Dolutegraviro DT biologinis prieinamumas yra ~1,6 kartų didesnis už dolutegraviro PDT. e. Jaunesni kaip 6 mėnesių. f. 6 mėnesių ir vyresni.					

Sumodeliuotos ekspozicijos tam tikrose kūno masės ribose pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant vaistinio preparato dozes pagal alternatyvų dozavimo du kartus per parą planą duomenų suvestinė pateikta 13 lentelėje. Skirtingai nuo dozavimo vieną kartą per parą, sumodeliuoti alternatyvaus dozavimo du kartus per parą duomenys nėra patvirtinti klinikiniuose tyrimuose.

**13 lentelė. Pagal alternatyvų planą du kartus per parą dozuojamo dolutegraviro sumodeliuotų FK parametrų tam tikrose kūno masės ribose ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos tiriamiesiems suvestinė**

*Senyvi pacientai*

Dolutegraviro farmakokinetikos populiacijoje duomenų analizė, kuriai buvo naudoti ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų duomenys, parodė, kad amžius neturi kliniškai reikšmingo poveikio

Kūno masės ribos (kg)	Dolutegraviro dozavimo forma <sup>a</sup>	Du kartus per parą vartojama dozė (mg)	FK parametras Geometrinis vidurkis (90 % PI)		
			$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-12h}$ (µg*val./ml)	$C_{12h}$ (ng/ml)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1 760 (509, 5 330)
Nuo 6 iki mažesnės kaip 10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2 190 (565, 6 960)
Nuo 10 iki mažesnės kaip 14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1 400 (351, 4 480)
Nuo 14 iki mažesnės kaip 20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1 890 (482, 6 070)
	PDT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1 840 (496, 5 650)
Nuo 20 iki mažesnės kaip 25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1 690 (455, 5 360)
	PDT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2 040 (567, 6 250)
Nuo 25 iki mažesnės kaip 30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1 580 (414, 4 930)
	PDT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1 910 (530, 5 760)
Nuo 30 iki mažesnės kaip 35	PDT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1 770 (494, 5 400)
35 ir didesnė	PDT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1 470 (425, 4 400)

DT = disperguojamoji tabletė.  
PDT = plėvele dengta tabletė.  
a. Dolutegraviro DT biologinis prieinamumas yra ~1,6 kartų didesnis už dolutegraviro PDT.  
b. Jaunesni kaip 6 mėnesių.  
c. 6 mėnesių ir vyresni.

dolutegraviro ekspozicijai.

Dolutegraviro farmakokinetikos 65 metų ar vyresnių tiriamųjų organizme duomenys yra riboti.

#### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Nepakitusios veikliosios medžiagos klirensas per inkstus būdu šalinama mažai dolutegraviro. Vienkartinės 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozės farmakokinetinių savybių tyrime dalyvavo tiriamieji, kuriems buvo sunkus inkštų funkcijos sutrikimas ( $K_{rKl} < 30$  ml per minutę), ir atitinkama sveikų žmonių grupė. Dolutegraviro ekspozicija sumažėjo maždaug 40 % tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, organizme. Sumažėjimo mechanizmas nežinomas. Manoma, kad pacientams, kuriems yra inkštų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina. Tivicay tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Daugiausia dolutegraviro metabolizuojama ir eliminuojama per kepenis. Vienkartinę 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozę vartojo 8 tiriamieji, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (B grupės pagal Child-Pugh). Nors bendroji dolutegraviro koncentracija plazmoje buvo panaši, buvo stebėtas nesusijungusio dolutegraviro ekspozicijos padidėjimas tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su sveikais žmonėmis kontrolinėje grupėje. Manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka Tivicay farmakokinetinėms savybėms neiširta.

#### *Vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas*

Duomenų, kad dažniausiai pasitaikantis vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas kliniškai reikšminga apimtimi veiktų dolutegraviro farmakokinetines savybes, nėra. Metaanalizės, kuriai buvo naudoti farmakogenominiai pavyzdžiai, surinkti klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu, duomenimis, UGT1A1 ( $n = 7$ ) genotipą turinčių tiriamųjų organizme dolutegraviras buvo metabolizuojamas silpnai, dolutegraviro klirensas iš organizmo buvo 32 % mažesnis, o  $AUC - 46$  % didesnis, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1 ( $n = 41$ ).

#### *Lytis*

FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIB ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos lyties įtakos dolutegraviro ekspozicijai.

#### *Rasė*

FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIB ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos rasės įtakos dolutegraviro ekspozicijai. Pasirodė, kad dolutegraviro farmakokinetinės savybės tiriamųjų japonų, išgėrusių vienkartinę vaistinio preparato dozę, organizme yra panašios į parametrus, nustatytus tiriamiesiems vakariečiams (JAV).

#### *Kartu esanti hepatito B arba C infekcija*

Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad kartu esanti hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingai neveikia dolutegraviro ekspozicijos. Duomenys apie tiriamuosius, kuriems kartu yra hepatito B infekcija, yra riboti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Dolutegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio mėginiuose su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis *in vitro* bei graužikų mikrobranduolių mėginiuose *in vivo*. Dolutegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikių tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu.

Dolutegraviras neveikė žiurkių, kurioms buvo vartotos iki 1 000 mg/kg per parą dozės (didžiausia tirta dozė, kuri yra 24 kartus didesnė už vaistinio preparato du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į  $AUC$ ), patinų ir patelių vislumo.

Remiantis su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, dolutegraviras prasiskverbia per placentą.



Žiurkėms veisimosi laikotarpiu nuo 6 iki 17 veisimosi paros girdytos iki 1 000 mg/kg dolutegraviro dozės per parą nesukėlė toksinio poveikio patelėms ir vystymuisi ar teratogeninio poveikio (27 kartus didesnė už vaistinio preparato du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*). Remiantis žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo duomenimis, sumažėjo besivystančių palikuonių kūno masė laktacijos laikotarpiu vartojant patelėms toksines dozes (maždaug 27 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme).

Triušiams veisimosi laikotarpiu nuo 6 iki 18 veisimosi paros girdytos iki 1 000 mg/kg dolutegraviro dozės per parą nesukėlė toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio (0,40 kartų didesnė už vaistinio preparato du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*). Remiantis tyrimų su triušiais duomenimis, toksinis poveikis patelėms (sumažėjęs maisto suvartojimas, tuštinimosi ir šlapinimosi sumažėjimas arba nesituštinimas / nesišlapinimas, kūno masės sumažėjimas) buvo pastebėtas vartojant 1 000 mg/kg dozes (0,40 kartų didesnė už vaistinio preparato du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*).

Remiantis toksinio poveikio tyrimų su jauniklėmis žiurkėmis duomenimis, dolutegraviro vartojimas (vartojant 75 mg/kg dolutegraviro dozę per parą) sukėlė du žūties prieš nujunkymą atvejus. Vartojant vaistinį preparatą atjunkymo laikotarpiu, šioje grupėje buvo mažesnis vidutinis kūno masės prieaugis ir šis sumažėjimas išsilaiškė per visą patelių tyrimo laikotarpį atjunkymo periodu. Vartojant šią dozę, dolutegraviro sisteminė ekspozicija (atsižvelgiant į *AUC*) buvo maždaug 17-20 kartų didesnė už žmogui rekomenduojamą ekspoziciją vaikų populiacijoje. Jaunikliams, palyginti su suaugusiais gyvūnais, nebuvo nustatyta naujų paveiktų organų. Vartojant didžiausią 2 mg/kg per parą dozę, kurią vartojant nebuvo pastebėta toksinio ar nepalankaus poveikio (angl. *no-observed-adverse-effect-level*, *NOAEL*), žiurkių jauniklių *AUC* rodmenys 13-ąją parą po atsivedimo buvo maždaug 3-6 kartus didesni už vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra 3 kg ar didesnė, bet mažesnė kaip 10 kg (nuo 4 savaičių iki daugiau kaip 6 mėnesių amžiaus).

Ilgalaikio kasdieninio gydymo didelėmis dolutegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas kartotinių girdomų dozių tyrimu su žiurkėmis (iki 26 savaičių) ir beždžionėmis (iki 38 savaičių). Pirmiausia pasireiškė dolutegraviro netoleravimas virškinimo trakte ar dirginimas žiurkėms ir beždžionėms vartojant dozes, kurias vartojant, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 21 ir 0,82 kartų didesnė už vaistinio preparato du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*. Kadangi manoma, kad netoleravimas virškinimo trakte (VT) pasireiškia dėl lokalaus vartojamos veikliosios medžiagos poveikio, rodmenys mg/kg ar mg/m<sup>2</sup> tinkamai parodo, kad saugumas yra didesnis už toksiškumą. Netoleravimas VT beždžionėms pasireiškė vartojant 15 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/kg žmogui (apskaičiuotą 50 kg sveriančiam žmogui) ir vartojant 5 kartus didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/m<sup>2</sup> žmogui, vartojančiam vaistinio preparato du kartus per parą.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tabletės branduolys

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Koloidinis silicio dioksidas ir mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Natrio stearilfumaratas

Kalcio sulfatas dihidratas  
Sukralozė  
Braškių kremo skonio medžiaga

#### Tabletės plėvelė

Titano dioksidas (E171)  
Hipromeliozė  
Makrogolis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju polipropileno uždoriu su karštu būdu sandariai užlydytu polietileno sluoksniu. Buteliukuose yra 60 disperguojamųjų tablečių ir sausiklis.

Pakuotėje yra matavimo taurelė ir geriamasis švirkštas, pagaminti iš polipropileno su gradavimo žymėmis. Švirkšto stūmoklis pagamintas iš DTPE.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Išsamios tabletės dispergavimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje (žr. „Nuoseklios vartojimo instrukcijos“).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/007

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2014 m. sausio 16 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. rugsėjo 21 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Plévele dengtos tabletės

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

arba

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

5 mg disperguojamosios tabletės

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (10 mg plėvele dengtos tabletės)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės  
dolutegraviras

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 10 mg dolutegraviro.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.  
Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tivicay 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ (10 mg plėvele dengtos tabletės)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 10 mg tabletės  
dolutegraviras

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 10 mg dolutegraviro.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.  
Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

ViiV Healthcare BV

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (25 mg plėvele dengtos tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės  
dolutegraviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 25 mg dolutegraviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tivicay 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ (25 mg plėvele dengtos tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 25 mg tabletės  
dolutegraviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 25 mg dolutegraviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (50 mg plėvele dengtos tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės  
dolutegraviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**



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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tivicay 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ (50 mg plėvele dengtos tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 50 mg tabletės  
dolutegraviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (5 mg disperguojamosios tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 5 mg disperguojamosios tabletės  
dolutegraviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 5 mg dolutegraviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 disperguojamųjų tablečių

Šioje pakuotėje yra matavimo taurelė ir geriamasis švirkštas.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.  
Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tivicay 5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ (5 mg disperguojamosios tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tivicay 5 mg disperguojamosios tabletės  
dolutegraviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 5 mg dolutegraviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 disperguojamųjų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Buteliuką laikyti sandarų.  
Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

ViiV Healthcare BV

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/892/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**19. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**20. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės**  
dolutegraviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą (arba prieš pradėdant vartoti vaistą Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas), nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums (arba Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas), todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tivicay ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tivicay
3. Kaip vartoti Tivicay
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tivicay
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Tivicay ir kam jis vartojamas

Tivicay sudėtyje yra veikliosios medžiagos dolutegraviro. Dolutegraviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *integrazės inhibitoriais (INI)*, grupei.

Tivicay vartojamas **ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekcijai** gydyti suaugusiems, paaugliams ir vaikams, kuriems yra ne mažiau kaip 6 metai arba vyresniems, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 14 kg.

Tivicay neišgydo ŽIV infekcijos. Vaistas tik sumažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį žemame lygmenyje. Dėl to vaistas kartu padidina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios organizmui saugantis nuo infekcijų.

Ne visi žmonės vienodai reaguoja į gydymą Tivicay. Jūsų gydytojas stebės gydymo veiksmingumą.

Tivicay visada skiriamas vartoti kartu su kitais antiretrovirusinių vaistų deriniais (*kombinuotas gydymas*).

Norėdami kontroliuoti ŽIV infekciją ir sustabdyti ligos sunkėjimą, turite vartoti visus Jums paskirtus vaistus, išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodys nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Tivicay

##### Tivicay vartoti negalima

- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas) yra alergija dolutegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kitą vaistą, kuris vadinamas fampridinu (dar vadinamas dalfampridinu, kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti).

→ Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) yra tokių aplinkybių, apie tai pasakykite savo gydytojui.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės** **Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų**

Kai kuriems vaistus ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tai yra:

- infekcinių ligų ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie šiuos svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, ar jų neatsiranda Jums (arba Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas) vartojant Tivicay.

→ **Perskaitykite informaciją šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.**

### **Vaikams**

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 6 metų ir mažiau kaip 14 kg sveriantiems vaikams arba kai ŽIV infekcija yra atspari kitokiems į Tivicay panašiams vaistams. Tivicay plėvele dengtų tablečių vartojimas jaunesniems kaip 6 metų vaikams arba vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 14 kg, iki šiol neiširtas.

Vaikai privalo laikytis **apsilankymų pas gydytoją plano** (daugiau informacijos žr. 3 skyriuje skyrelyje „Vartojimas vaikams ir paaugliams“).

### **Kiti vaistai ir Tivicay**

Jeigu Jūs vartojate ar neseniai vartojote arba planuojate vartoti (arba Jūsų vaikas vartoja, neseniai vartojo arba planuoja vartoti) kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Tivicay negalima vartoti** su išvardytais vaistais:

- fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu), kuris vartojamas **išsėtinei sklerozei** gydyti.

Kai kurie vaistai gali keisti Tivicay veikimą arba didinti šalutinio poveikio atsiradimo galimybę. Be to, Tivicay gali keisti kitų vaistų veikimą.

**Pasakykite savo gydytojui**, jeigu Jūs vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kurią nors vaistą iš toliau pateikto sąrašo:

- metforminas (vartojamas **diabetui** gydyti);
- vaistai, vadinami **antacidiniais** preparatais (vartojami **nevirškinimui** ir **rėmeniui** gydyti). **Nevartokite antacidinių preparatų** 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba ne trumpiau kaip 2 valandas po Tivicay pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- kalcio papildai, geležies papildai ir multivitaminai. **Nevartokite kalcio papildų, geležies papildų arba multivitaminų** 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba ne trumpiau kaip 2 valandas po Tivicay pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- etravirinas, efavirenzas, fosamprenaviras / ritonaviras, nevirapinas ar tipranaviras / ritonaviras (vartojami **ŽIV infekcijai** gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei (TB) ir kitoms **bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- fenitoinas ir fenobarbitalis (vartojami **epilepsijai** gydyti);
- okskarbazepinas ir karbamazepinas (vartojami **epilepsijai** arba **bipoliniam sutrikimui** gydyti);
- **jonazolių** (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai, kurie vartojami **depresijai** gydyti).

→ **Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kurią nors iš šių vaistų. Jūsų gydytojas gali nuspręsti keisti Jums skirtą dozę arba skirti Jums papildomas patikras.

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti,

→ **pasikalbėkite su savo gydytoju** apie gydymo Tivicay riziką ir naudą.

Tivicay vartojimas pastojimo metu arba per pirmąsias šešias nėštumo savaites gali didinti tam tikrų apsigimimų, kurie vadinami nervinio vamzdelio pažaida, pavyzdžiui, *spina bifida* (nugaros smegenų formavimosi pažaida) riziką.

Jeigu vartodama Tivicay Jūs galite pastoti:

→ **pasitarkite su savo gydytoju** ir aptarkite, ar reikia kontracepcijos, pavyzdžiui: ar reikia naudoti prezervatyvus arba vartoti kontraceptines tabletes.

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas peržiūrės Jūsų gydymą. Tivicay vartojimo nutraukti nepasitarus su savo gydytoju negalima, nes tai gali pakenkti Jums ir Jūsų dar negimusiam vaikui.

### **Žindymo laikotarpis**

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Mažas Tivicay sudėtyje esančios veikliosios medžiagos kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tivicay gali sukelti svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

→ **Negalima vairuoti ar valdyti mechanizmų** tol, kol neįsitikinote, kad nesate paveikti.

**Vienoje Tivicay tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio**, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Tivicay**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

- **Įprasta dozė yra 50 mg vieną kartą per parą.**
- Jei vartojate **tam tikrų kitų vaistų**, dozė yra po 50 mg **du kartus per parą.**
- **Gydant ŽIV infekciją, kuri yra atspari** kitokiems į Tivicay panašiams vaistams, įprasta dozė yra po 50 mg **du kartus per parą.**

Kokia Tivicay dozė Jums tinka, nuspręs gydytojas.

Nurykite tabletes (tabletes) užsigerdami nedideliu vandens kiekiu.

Tivicay galima išgerti **valgant arba be maisto**. Tivicay vartojant du kartus per parą, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vaistą išgerti valgant.

Be to, yra tiekiamos **Tivicay disperguojamosios tabletės**. Plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės nėra tokios pat, todėl nepasitarus su savo gydytoju, plėvele dengtų tablečių **pakeisti** į disperguojamąsias tabletes (ir atvirkščiai) **negalima**.

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

- Tivicay **dozė vaikams** jiems augant ir priaugus svorio turi būti koreguojama.  
→ Todėl svarbu, kad vaikai laikytųsi **apsilankymų pas gydytoją plano**.
- Vaikams ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 20 kg, galima vartoti suaugusiųjų dozė – po 50 mg vieną kartą per parą arba po 25 mg du kartus per parą. Kaip turite vartoti Tivicay, nuspręs Jūsų gydytojas.

- Teisingą Tivicay dozę 6-12 metų vaikams, atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno masę, paskirs gydytojas.
- Kad sumažėtų užspringimo pavojus, vaikams **negalima ryti daugiau kaip po vieną tabletę vienu metu.**
- Tivicay **negalima** vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra **ŽIV infekcija, atspari** kitokiems į Tivicay panašiams vaistams.

### **Antacidiniai vaistai**

Antacidiniai preparatai, kurie vartojami **nevirškinimui** ir **rėmeniui** gydyti, gali neleisti absorbuotis Tivicay į organizmą ir mažinti šio vaisto veiksmingumą.

**Negalima gerti antacidinių vaistų** 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba nepraėjus bent 2 valandoms po šio vaisto išgėrimo. Kitokius rūgštingumą mažinančius vaistus, pavyzdžiui, ranitidiną ir omeprazolą, galima išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Tivicay.

→ Daugiau patarimų dėl rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimo kartu su Tivicay klauskite gydytojo.

### **Kalcio papildai, geležies papildai arba multivitaminai**

Kalcio papildai, geležies papildai arba multivitaminai gali neleisti absorbuotis Tivicay į organizmą ir mažinti šio vaisto veiksmingumą.

**Negalima gerti** kalcio papildų, geležies papildų ar multivitaminų 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba nepraėjus bent 2 valandoms po šio vaisto išgėrimo.

→ Daugiau patarimų, kaip vartoti Tivicay vartojant kalcio papildus, geležies papildus arba multivitaminus, klauskite savo gydytojo.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Tivicay dozę?**

Jeigu išgėrėte (arba Jūsų vaikas išgėrė) per daug Tivicay tablečių, **patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.** Jeigu įmanoma, parodykite jam Tivicay pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Tivicay**

Jeigu pamiršote (arba Jūsų vaikas pamiršo) išgerti vaisto dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Bet jeigu per 4 valandas turite išgerti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Toliau vartokite vaistą kaip anksčiau.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės,** norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nenutraukite Tivicay vartojimo be Jūsų gydytojo nurodymo**

Tivicay vartokite tol, kol tai daryti rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol tai padaryti Jums nenurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### **Alerginės reakcijos**

Jos pasireiškia nedažnai žmonėms, vartojantiems Tivicay. Požymiai yra:

- odos išbėrimas;
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ir burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
- raumenų ar sąnarių diegliai.

→ **Iš karto kreipkitės į gydytoją.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti Jums kepenų, inkstų ir kraujo tyrimus bei nurodyti Jums nutraukti Tivicay vartojimą.

##### **Labai dažnas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- pykinimas.

##### **Dažnas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vėmimas;
- skrandžio (pilvo) skausmas;
- diskomfortas skrandyje (pilve);
- kūno masės padidėjimas;
- nemiga;
- svaigulys;
- nenormalūs sapnai;
- depresija (gilaus liūdesio ir bevertiškumo jautimas);
- nerimas;
- energijos stoka (*nuovargis*);
- pilvo pūtimas;
- kepenų fermentų suaktyvėjimas;
- fermentų, kuriuos gamina raumenys ( *kreatinfosfokinazių*), suaktyvėjimas.

##### **Nedažnas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 žmonių**:

- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- bandymas nusižudyti\*;
- mintys apie savižudybę\*;
- panikos priepuolis;
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas.

\* *Ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai.*

##### **Retas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių**:

- kepenų funkcijos nepakankamumas (požymiai gali būti odos ir akies baltymo pageltimas arba neįprastai tamsus šlapimas);

- bilirubino koncentracijos (kepenų funkcijos tyrimo rodmuo) Jūsų kraujyje padidėjimas
- savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai).

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei turite kokių nors psichinės sveikatos sutrikimų (taip pat žr. anksčiau nurodytus kitus psichinės sveikatos sutrikimus).

### **Infekcijos ir uždegimo simptomai**

Žmonių, kurių ŽIV infekcija (*AIDS*) yra progresavusi, imuninė sistema būna nusilpusi ir jiems dažniau gali pasireikšti sunkios infekcijos (*sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos*). Tokios infekcijos gali nesukelti simptomų ir nebūti pastebėtos esant nusilpusiai imuninei sistemai. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja ir pradeda kovoti su infekcijomis, todėl pasireiškia infekcijos ir uždegimo simptomai. Paprastai pasireiškia **karščiavimas** kartu su kuriuo nors išvardytu simptomu:

- galvos skausmas;
- pilvo diegliai;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais, kai imuninė sistema sustiprėja, ji gali pradėti kovoti su sveikais organizmo audiniais (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomų gali atsirasti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios.

Simptomai gali būti:

- palpitacijos (dažnas ar neritmiškas širdies plakimas) arba **drebulys**;
- hiperaktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judesiai);
- silpnumas, kuris iš pradžių atsiranda rankose ir kojose ir kyla aukštyn, apimdamas liemenį.

**Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė koks nors infekcijos ir uždegimo simptomas** arba jeigu pastebėjote kurį nors pirmiau nurodytą simptomą:

→ **apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui**. Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti be gydytojo nurodymo.

### **Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai**

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas kombinuotas gydymas nuo ŽIV, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Pasireiškus šiai būklei, dalis kaulinio audinio žūsta dėl sumažėjusio kaulo aprūpinimo krauju. Žmonėms gali būti didesnis polinkis šiai būklei atsirasti:

- jei jiems ilgą laiką taikomas kombinuotas gydymas;
- jei jie kartu vartoja vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jei jie geria alkoholio;
- jei yra labai nusilpusi jų imuninė sistema;
- jei jie turi antsvorio.

### **Osteonekrozės požymiai yra:**

- sąnarių sąstingis;
- sąnarių diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- judėjimo problemos (darosi sunku judėti).

Jeigu pastebėjote kurį nors šių simptomų:

→ **pasakykite savo gydytojui**.

### **Poveikis kūno masei, lipidų ir gliukozės koncentracijoms kraujyje**

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos ir gyvenimo būdo pagerėjimu, o kartais – su pačiais vaistais ŽIV gydyti. Jūsų gydytojas ištirs, ar nėra šių pokyčių.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tivicay**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

### Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarū. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

### Tivicay 25 mg ir 50 mg plėvele dengtos tabletės

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tivicay sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra dolutegraviras. Kiekvienoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 10 mg, 25 mg arba 50 mg dolutegraviro.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, karboksimetilkrakmolo natrio druska, natrio stearilfumaratas, polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas), titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas ir 25 mg bei 50 mg tabletėse – geltonasis geležies oksidas (E172).

### **Tivicay išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tivicay 10 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižytas kodas „SV 572“, o kitoje pusėje – „10“. Buteliuke yra drėgmę sumažinantis sausiklis. Atidarius buteliuką, sausiklis turi būti laikomas buteliuke (jo išimti negalima).

Tivicay 25 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižytas kodas „SV 572“, o kitoje pusėje – „25“.

Tivicay 50 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižytas kodas „SV 572“, o kitoje pusėje – „50“.

Šios plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra 30 ar 90 tablečių. Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

## **Gamintojas**

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **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

### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

### **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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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



**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {mm/MMMM}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Tivicay 5 mg disperguojamosios tabletės dolutegraviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą (arba prieš pradėdami vartoti vaistą Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas), nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums (arba Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas), todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tivicay ir kam jis vartojamas
  2. Kas žinotina prieš vartojant Tivicay
  3. Kaip vartoti Tivicay
  4. Galimas šalutinis poveikis
  5. Kaip laikyti Tivicay
  6. Pakuotės turinys ir kita informacija
- Taip pat pateikiamos nuoseklios vartojimo instrukcijos.

#### 1. Kas yra Tivicay ir kam jis vartojamas

Tivicay sudėtyje yra veikliosios medžiagos dolutegraviro. Dolutegraviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *integrazės inhibitoriais (INI)*, grupei.

Tivicay vartojamas **ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekcijai** gydyti suaugusiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams, kuriems yra ne mažiau kaip 4 savaitės arba vyresniems, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 3 kg.

Tivicay neišgydo ŽIV infekcijos. Vaistas tik sumažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį žemame lygmenyje. Dėl to vaistas kartu padidina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios organizmui saugantis nuo infekcijų.

Ne visi žmonės vienodai reaguoja į gydymą Tivicay. Jūsų gydytojas stebės gydymo veiksmingumą.

Tivicay visada skiriamas vartoti kartu su kitais antiretrovirusinių vaistų deriniais (*kombinuotasis gydymas*).

Norėdami kontroliuoti ŽIV infekciją ir sustabdyti ligos sunkėjimą, turite vartoti visus Jums paskirtus vaistus, išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodys nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Tivicay

##### Tivicay vartoti negalima

- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas) yra alergija dolutegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
  - jeigu Jūs vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kitą vaistą, kuris vadinamas fampridinu (dar vadinamas dalfampridinu, kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti).
- Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) yra tokių aplinkybių, apie tai pasakykite savo gydytojui.

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

### **Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų**

Kai kuriems vaistus ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti pavojingos. Tai yra:

- infencinių ligų ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie šiuos svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, ar jų neatsiranda Jums (arba Jūsų vaikui, jeigu jis yra pacientas) vartojant Tivicay.

→ **Perskaitykite informaciją šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.**

### **Vaikams**

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 4 savaičių kūdikiams, kūdikiams ir vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 3 kg, arba kai ŽIV infekcija yra atspari kitokiems į Tivicay panašiams vaistams. Tivicay disperguojamųjų tablečių vartojimas jaunesniems kaip 4 savaičių kūdikiams arba vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 3 kg, iki šiol neištirtas.

Vaikai privalo laikytis **apsilankymų pas gydytoją plano** (*daugiau informacijos žr. 3 skyriuje skyrelyje „Vaikams ir paaugliams“*).

### **Kiti vaistai ir Tivicay**

Jeigu Jūs vartojate ar neseniai vartojote arba planuojate vartoti (arba Jūsų vaikas vartoja, neseniai vartojo arba planuoja vartoti) kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Tivicay negalima vartoti** su išvardytais vaistais:

- fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu), kuris vartojamas **išsėtinei sklerozei** gydyti.

Kai kurie vaistai gali keisti Tivicay veikimą arba didinti šalutinio poveikio atsiradimo galimybę. Be to, Tivicay gali keisti kitų vaistų veikimą.

**Pasakykite savo gydytojui**, jeigu Jūs vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kurį nors vaistą iš toliau pateikto sąrašo:

- metforminas (vartojamas **diabetui** gydyti);
- vaistai, vadinami **antacidiniais** preparatais (vartojami **nevirškinimui** ir **rėmeniui** gydyti). **Nevartokite antacidinių preparatų** 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba ne trumpiau kaip 2 valandas po Tivicay pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- kalcio papildai, geležies papildai ir multivitaminai. **Nevartokite kalcio papildų, geležies papildų arba multivitaminų** 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba ne trumpiau kaip 2 valandas po Tivicay pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- etravirinas, efavirezas, fosamprenaviras / ritonaviras, nevirapinas ar tipranaviras / ritonaviras (vartojami **ŽIV infekcijai** gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkulozei (TB) ir kitoms **bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- fenitoinas ir fenobarbitalis (vartojami **epilepsijai** gydyti);
- okskarbazepinas ir karbamazepinas (vartojami **epilepsijai** arba **bipoliniam sutrikimui** gydyti);
- **jonazolių** (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai, kurie vartojami **depresijai** gydyti).

→ **Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kurį nors iš šių vaistų. Jūsų gydytojas gali nuspręsti keisti Jums skirtą dozę arba skirti Jums papildomas patikras.

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti,

→ **pasitarkite su savo gydytoju** apie gydymo Tivicay riziką ir naudą.

Tivicay vartojimas pastojimo metu arba per pirmąsias šešias nėštumo savaites gali didinti tam tikrų apsigimimų, kurie vadinami nervinio vamzdelio pažaida, pavyzdžiui, *spina bifida* (nugaros smegenų formavimosi pažaida) riziką.

Jeigu vartodama Tivicay Jūs galite pastoti,

→ **pasitarkite su savo gydytoju** ir aptarkite, ar reikia kontracepcijos, pavyzdžiui, naudoti prezervatyvus arba gerti kontraceptines tabletes.

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas peržiūrės Jūsų gydymą. Tivicay vartojimo nutraukti nepasitarus su savo gydytoju negalima, nes tai gali pakenkti Jums ir Jūsų dar negimusiam vaikui.

### **Žindymo laikotarpis**

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Mažas Tivicay sudėtyje esančios veikliosios medžiagos kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tivicay gali sukelti svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

→ **Negalima vairuoti ar valdyti mechanizmų** tol, kol neįsitikinote, kad nesate paveikti.

**Vienoje Tivicay tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio**, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Tivicay**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

### **Suaugusiesiems**

- **Įprasta dozė yra 30 mg (šešios 5 mg disperguojamosios tabletės) vieną kartą per parą.**
- Jei vartojate **tam tikrų kitų vaistų**, dozė yra po 30 mg (po šešias 5 mg disperguojamasias tabletes) **du kartus per parą.**
- **Gydant ŽIV infekciją, kuri yra atspari** kitokiems į Tivicay panašiams vaistams, įprasta dozė yra po 30 mg (po šešias 5 mg disperguojamasias tabletes) **du kartus per parą.**

Kokia Tivicay dozė Jums tinka, nuspręs gydytojas.

### **Vaikams ir paaugliams**

- Tivicay **dozė vaikams** jiems augant ir priaugus svorio turi būti koreguojama.  
→ Todėl svarbu, kad vaikai laikytųsi **apsilankymų pas gydytoją plano.**
- Vaikams ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 20 kg, galima vartoti suaugusiųjų dozę – po 30 mg vieną kartą per parą arba po 15 mg du kartus per parą. Kaip reikia vartoti Tivicay, nuspręs Jūsų gydytojas.
- Teisingą Tivicay dozę vaikams, kuriems yra ne mažiau kaip 4 savaitės ir kurių kūno masė yra nuo 3 iki 20 kg, atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno masę ir amžių, paskirs gydytojas.
- Kad sumažėtų užspringimo pavojus, nuryjant visą tabletę užgeriant vandeniu, vaikams **negalima nuryti daugiau kaip po vieną tabletę vienu metu.**
- Tivicay **negalima** vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra **ŽIV infekcija, atspari** kitokiems į Tivicay panašiams vaistams.

### **Kaip vartoti disperguojamąsias tabletes**

- Disperguojamąsias tabletes galima disperguoti geriamajame vandenyje arba galima nuryti visą tabletę užgeriant vandeniu. Jeigu tabletės disperguojamos, vandens kiekis priklauso nuo paskirto tablečių skaičiaus. Tabletė (tabletės) turi būti visiškai disperguotos prieš nuryjant. **Žr. atskiras vartojimo instrukcijas**, kaip disperguoti ir vartoti tabletes, naudojant matavimo taurelę ir geriamąjį švirkštą, tiekiamus šioje pakuotėje.
- Tablečių **negalima** kramtyti, pjaustyti ar traiškyti.
- Tivicay galima išgerti **valgant arba be maisto**. Vartojant Tivicay du kartus per parą, Jūsų gydytojas gali patarti gerti tabletes su maistu.

Be to, tiekiamos Tivicay **plėvele dengtos tabletės**. Plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės nėra tokios pat, todėl nepasitarus su savo gydytoju, plėvele dengtų tablečių **pakeisti** į disperguojamąsias tabletes (ir atvirkščiai) **negalima**.

### **Antacidiniai vaistai**

Antacidiniai preparatai, kurie vartojami **nevirškinimui** ir **rėmeniui** gydyti, gali neleisti absorbuotis Tivicay į organizmą ir mažinti šio vaisto veiksmingumą.

**Negalima gerti antacidinių vaistų** 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba nepaėjus bent 2 valandoms po šio vaisto išgėrimo. Kitokius rūgštingumą mažinančius vaistus, pavyzdžiui, ranitidiną ir omeprazolą, galima išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Tivicay.

→ Daugiau patarimų dėl rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimo kartu su Tivicay klauskite gydytojo.

### **Kalcio papildai, geležies papildai arba multivitaminai**

Kalcio papildai, geležies papildai arba multivitaminai gali neleisti absorbuotis Tivicay į organizmą ir mažinti šio vaisto veiksmingumą.

**Negalima gerti** kalcio papildų, geležies papildų ar multivitaminų 6 valandas prieš Tivicay vartojimą arba nepaėjus bent 2 valandoms po šio vaisto išgėrimo.

→ Daugiau patarimų, kaip vartoti Tivicay vartojant kalcio papildus, geležies papildus arba multivitaminus, klauskite savo gydytojo.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Tivicay dozę?**

Jeigu išgėrėte (arba Jūsų vaikas išgėrė) per daug Tivicay tablečių, **patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką**. Jeigu įmanoma, parodykite jam Tivicay pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Tivicay**

Jeigu pamiršote (arba Jūsų vaikas pamiršo) išgerti vaisto dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Bet jeigu per 4 valandas turite išgerti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Toliau vartokite vaistą kaip anksčiau.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės**, norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nenutraukite Tivicay vartojimo be Jūsų gydytojo nurodymo**

Tivicay vartokite tol, kol tai daryti rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol tai padaryti Jums nenurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### **Alerginės reakcijos**

Jos pasireiškia nedažnai žmonėms, vartojantiems Tivicay. Požymiai yra:

- odos išbėrimas;
  - aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
  - energijos stoka (*nuovargis*);
  - patinimas, kartais apimantis veidą ir burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
  - raumenų ar sąnarių diegliai.
- **Iš karto kreipkitės į gydytoją.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti Jums kepenų, inkstų ir kraujo tyrimus bei nurodyti Jums nutraukti Tivicay vartojimą.

##### **Labai dažnas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- pykinimas.

##### **Dažnas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vėmimas;
- skrandžio (pilvo) skausmas;
- diskomfortas skrandyje (pilve);
- kūno masės padidėjimas;
- nemiga;
- svaigulys;
- nenormalūs sapnai;
- depresija (gilaus liūdesio ir bevertiškumo jautimas);
- nerimas;
- energijos stoka (*nuovargis*);
- pilvo pūtimas;
- kepenų fermentų suaktyvėjimas;
- fermentų, kuriuos gamina raumenys ( *kreatinfosfokinazių*), suaktyvėjimas.

##### **Nedažnas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 žmonių**:

- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- bandymas nusižudyti\*;
- mintys apie savižudybę\*;
- panikos priepuolis;
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas.

\* *Ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai.*

##### **Retas šalutinis poveikis**

Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių**:

- kepenų funkcijos nepakankamumas (požymiai gali būti odos ir akies baltymo pageltimas arba neįprastai tamsus šlapimas);

- bilirubino koncentracijos (kepenų funkcijos tyrimo rodmuo) Jūsų kraujyje padidėjimas
- savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai).

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei turite kokių nors psichinės sveikatos sutrikimų (taip pat žr. anksčiau nurodytus kitus psichinės sveikatos sutrikimus).

### **Infekcijos ir uždegimo simptomai**

Žmonių, kurių ŽIV infekcija (*AIDS*) yra progresavusi, imuninė sistema būna nusilpusi ir jiems dažniau gali pasireikšti sunkios infekcijos (*sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos*). Tokios infekcijos gali nesukelti simptomų ir nebūti pastebėtos esant nusilpusiai imuninei sistemai. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja ir pradeda kovoti su infekcijomis, todėl pasireiškia infekcijos ir uždegimo simptomai. Paprastai pasireiškia **karščiavimas** kartu su kuriuo nors išvardytu simptomu:

- galvos skausmas;
- pilvo diegliai;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais, kai imuninė sistema sustiprėja, ji gali pradėti kovoti su sveikais organizmo audiniais (*autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomų gali atsirasti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios.

Simptomai gali būti:

- palpitacijos (dažnas ar neritmiškas širdies plakimas) arba **drebuly**;
- hiperaktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judesiai);
- silpnumas, kuris iš pradžių atsiranda rankose ir kojose ir kyla aukštyn, apimdamas liemenį.

**Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė koks nors infekcijos ir uždegimo simptomas** arba jeigu pastebėjote kurį nors pirmiau nurodytą simptomą:

→ **apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui**. Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti be gydytojo nurodymo.

### **Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai**

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas kombinuotas gydymas nuo ŽIV, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Pasireiškus šiai būklei, dalis kaulinio audinio žūsta dėl sumažėjusio kaulo aprūpinimo krauju. Žmonėms gali būti didesnis polinkis šiai būklei atsirasti:

- jei jiems ilgą laiką taikomas kombinuotas gydymas;
- jei jie kartu vartoja vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jei jie geria alkoholio;
- jei yra labai nusilpusi jų imuninė sistema;
- jei jie turi antsvorio.

### **Osteonekrozės požymiai yra:**

- sąnarių sąstingis;
- sąnarių diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- judėjimo problemos (darosi sunku judėti).

Jeigu pastebėjote kurį nors šių simptomų:

→ **pasakykite savo gydytojui**.

### **Poveikis kūno masei bei lipidų ir gliukozės koncentracijoms kraujyje**

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos ir gyvenimo būdo pagerėjimu, o kartais – su pačiais vaistais ŽIV gydyti. Gydytojas ištirs Jus dėl šių pokyčių.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tivicay**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tivicay sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra dolutegraviras. Kiekvienoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 5 mg dolutegraviro.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, karboksietilkrakmolo natrio druska, koloidinis silicio dioksidas ir mikrokristalinė celiuliozė, krosповidonas, natrio stearilfumaratas, kalcio sulfatas dihidratas, sukraliozė, braškių kremo skonio medžiaga, titano dioksidas (E171), hipromeliozė ir makrogolis.

### **Tivicay išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tivicay 5 mg disperguojamosios tabletės yra baltos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašytas kodas „SV H7S“, o kitoje pusėje – „5“. Buteliuke yra drėgmę sumažinantis sausiklis. Atidarius buteliuką, sausiklis turi būti laikomas buteliuke (jo išimti negalima).

Disperguojamosios tabletės tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra 60 tablečių.

Pakuotėje yra matavimo taurelė ir geriamasis švirškėtas.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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@viihealthcare.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@viihealthcare.com

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

**Hrvatska**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 1 800787089

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

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

**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@viihealthcare.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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {mm/MMMM}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Nuoseklios vartojimo instrukcijos

Prieš vartodami vaisto dozę, perskaitykite šias vartojimo instrukcijas.

Atlikite nurodytus veiksmus, naudodami švarų geriamąjį vandenį dozei paruošti, ir sugirdykite dozę kūdikiui ar vaikui, kuris negali nuryti tablečių.

### Svarbi informacija

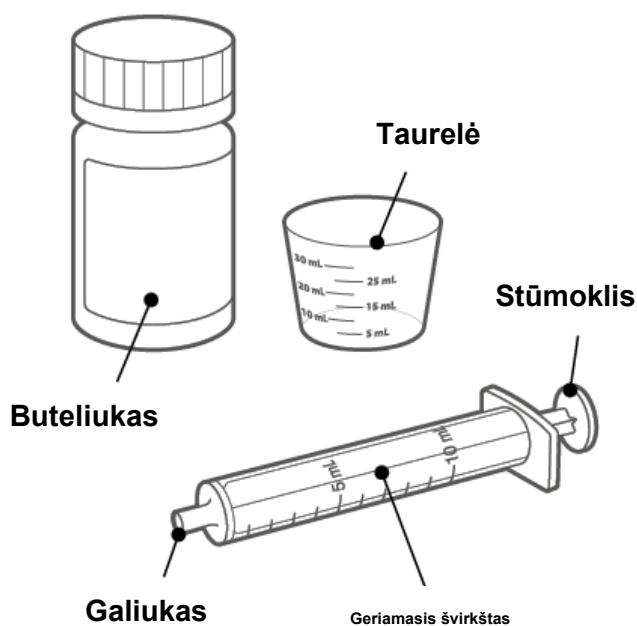
Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Tablečių **negalima** kramtyti, pjaustyti ar traiškyti.

Pamiršus išgerti vaisto dozę, ją reikia išgerti iš karto, kai prisimenama. Bet, jeigu kitą dozę reikia išgerti per ateinančias 4 valandas, pamirštąją dozę reikia praleisti, o kitą išgerti įprastu laiku. Tada tęsti gydymą kaip ir anksčiau. Negalima gerti 2 dozių tuo pačiu laiku arba vartoti daugiau vaisto, nei paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.

Išgėrus per daug vaisto, reikia iš karto kreiptis į skubios pagalbos skyrių.

Jeigu Jūsų vaikas sugeba ir pageidauja nuryti tabletes, šiuos veiksmus galima praleisti.



### Pakuotės turinys

- Buteliuke yra 60 tablečių.
- Dozavimo rinkinys:
  - **Taurelė:** naudokite ją vaistui paruošti ir sugirdyti **vaikams**.
  - **Geriamasis švirkštas:** naudokite jį vaistui sugirdyti **kūdikiams**.

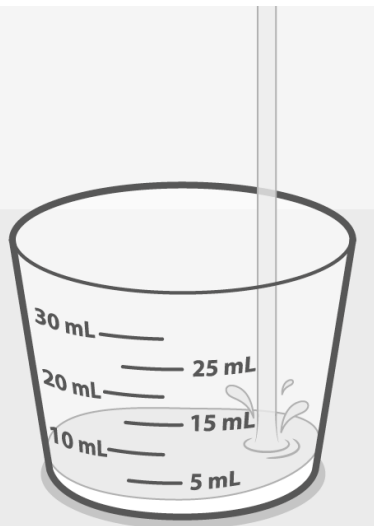
## Jums taip pat prireiks

- Švaraus geriamojo vandens.

## Pasiruoškite

### 1. Įpilkite vandens

Orientacinis vandens kiekis						
Tablečių skaičius	1	2	3	4	5	6
Vandens tūris	5 ml			10 ml		



- Į taurelę įpilkite švaraus geriamojo vandens.  
Pirmiau nurodytas orientacinis vandens kiekis rodo, kiek vandens reikia paskirtai dozei.

**Naudokite tik geriamąjį vandenį.**

**Negalima** naudoti jokių kitų gėrimų ar maisto dozei paruošti.

## Paruoškite vaistą



- Į vandenį įmeskite paskirtą tabletę (skaičių tablečių).
- Atsargiai pasukite puodelį 1–2 minutes, kad tabletė (tabletės) disperguotųsi. Vaistas susidrums. Būkite atsargūs, kad neišpiltumėte net mažo vaisto kiekio.
- Patikrinkite, ar vaistas yra paruoštas. Jei yra tablečių gabalėlių, pasukite taurelę, kol jų nebeliks.

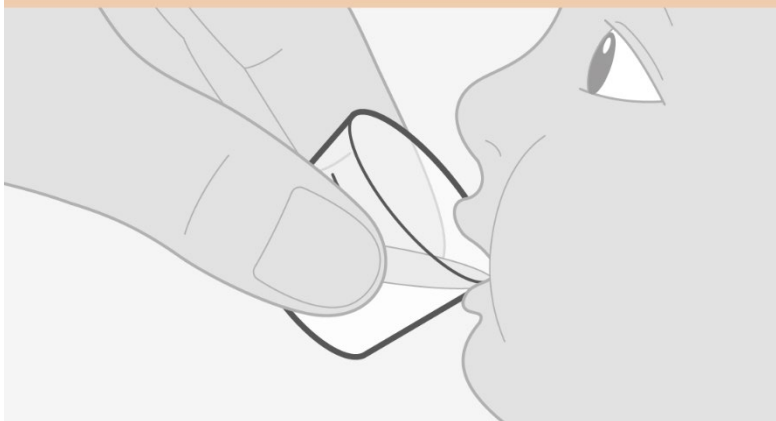
Jei išpylėte šiek tiek vaisto, išvalykite išsiliejimą.  
Išmeskite likusį paruoštą vaistą ir paruoškite naują dozę.

**Paruoštą vaisto dozę reikia išgerti per 30 minučių.** Jeigu praėjo daugiau kaip 30 minučių, doze reikia išpilti ir paruošti naują vaisto dozę.

## Vaisto išgėrimas

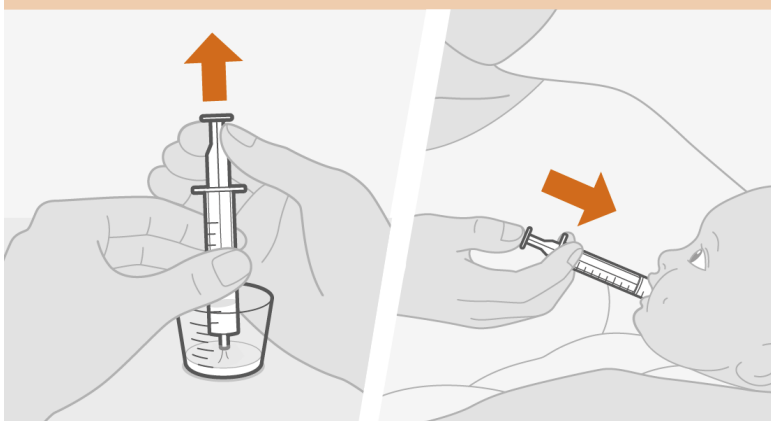
### 3. Vaisto išgėrimas

### Sugirdykite vaistą vaikui



- Įsitinkite, kad vaikas yra vertikaloje padėtyje. Sugirdykite vaikui visą paruoštą vaistą.
- Įpilkite dar 5 ml geriamojo vandens į taurelę, pasukiokite taurelę ir visa taurelės turinį sugirdykite vaikui.
- Pakartokite, jei taurelėje vis dar yra vaisto likučių, kad įsitikintumėte, jog vaikas išgėrė visą dozę.

### Vaisto sugirdymas kūdikiui

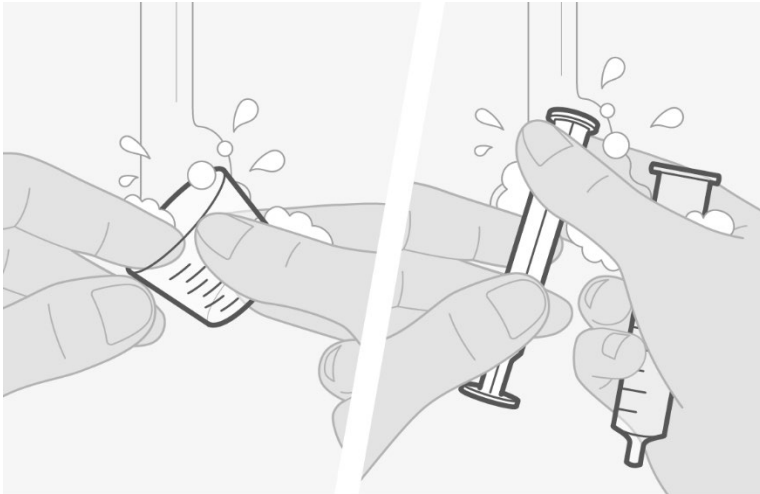


- Geriamojo švirkšto galiuką įkiškite į paruoštą vaistą ir, traukdami stūmoklį, visą vaistą įtraukite į geriamąjį švirkštą.
- Geriamojo švirkšto galiuką įkiškite į kūdikio burną, nukreipdami galiuką į skruosto vidinę pusę. Atsargiai spausdami stūmoklį, lėtai sušvirkškite dozę.
- Įpilkite dar 5 ml geriamojo vandens į taurelę ir pasukiokite taurelę. Įtraukite į geriamąjį švirkštą likusį vaistą ir visą sugirdykite kūdikiui.
- Pakartokite, jei taurelėje vis dar yra vaisto likučių, kad įsitikintumėte, jog kūdikis išgėrė visą dozę.

Skirkite laiko nuryti vaistą.

## Valymas

### 4. Dozavimo priemonių valymas



- Taurelę išplaukite vandeniu.
- Ištraukite stūmoklį iš geriamojo švirkšto ir atskirai išplaukite geriamojo švirkšto dalis vandeniu. Leiskite detalėms visiškai išdžiūti prieš jas surinkdami ir laikydami.
- Prieš ruošiant kitą dozę, visos panaudotos dalys turės būti švarios.

## Laikymo informacija

Tabletes reikia laikyti buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų.

Buteliuke yra sausiklio paketėlis, kuris padeda išlaikyti tabletes sausas. Sausiklio **negalima** valgyti. Sausiklio **negalima** išimti.

**Visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.**

## Išmetimo informacija

Išgėrus visas buteliuke esančias tabletes arba kai jų nebereikia, buteliuką, taurelę ir geriamąjį švirkštą reikia išmesti. Išmeskite juos laikydamiesi vietinių buitinių atliekų išmetimo rekomendacijų.

Kitoje pakuotėje bus nauja taurelė ir geriamasis švirkštas.