I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes
Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes
Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 10 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*).

Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 25 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*).

Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar aptuveni 6 mm diametru un iespiedumu “SV 572” vienā un “10” otrā pusē.

Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar aptuveni 7 mm diametru un iespiedumu “SV 572” vienā un “25” otrā pusē.

Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar aptuveni 9 mm diametru un iespiedumu “SV 572” vienā un “50” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tivicay kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēts, lai ārstētu ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) inficētus pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tivicay drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ar HIV-1 inficēti pacienti, kuriem nav dokumentētas rezistences vai klīniski pamatotu aizdomu par rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem
Ieteicamā dolutegravīra deva ir 50 mg perorāli vienu reizi dienā.

Lietojot vienlaicīgi ar dažām citām zālēm (piemēram, ar efavirenzu, nevirapīnu, tipranavīru/ritonavīru vai rifampicīnu), dolutegravīrs šajā populācijā jālieto divas reizes dienā. Lūdzu, skatīt 4.5. apakšpunktu.

Ar HIV-1 inficēti pacienti ar rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem (dokumentēta rezistence vai klīniski pamatotas aizdomas par to)
Ieteicamā dolutegravīra deva ir 50 mg divas reizes dienā.

Modeļsistēmu pētījumi ļauj domāt, ka gadījumā, ja ir pierādīta rezistence, kas ietver Q148 + ≥2 sekundāras mutācijas G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (mazāk nekā 2 aktīvās vielas), kuriem ir attīstījusies rezistence pret vairāku grupu zālēm, var apsvērt lielākas devas lietošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieņemot lēmumu par dolutegravīra lietošanu šādiem pacientiem, jābūt informācijai par integrāzes rezistenci (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pusaudži no 12 līdz 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu vismaz 20 kg

Ar HIV-1 inficētiem pacientiem bez rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem ieteicamā dolutegravīra deva ir 50 mg vienu reizi dienā. Alternatīvi, ja tam tiek dota priekšroka, var lietot 25 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu dolutegravīra lietošanu pusaudžiem gadījumā, ja ir rezistence pret integrāzes inhibitoriem.

Bērni no 6 līdz 12 gadu vecumam un ar ķermeņa masu vismaz14 kg

Ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kam nav rezistences pret integrāzes grupas zālēm, ieteicamo dolutegravīra devu nosaka atbilstoši bērna ķermeņa masai (skatīt 1. tabulu un 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteikumi par apvalkoto tablešu devām bērniem

Ķermeņa masa (kg)	Deva
no 14 līdz < 20	40 mg vienu reizi dienā
20 vai vairāk	50 mg vienu reizi dienā

Jāievēro 1. tabulā minētie īpašie 10 mg tablešu lietošanas ieteikumi. Tāpēc 50 mg devu vienu reizi dienā nedrīkst lietot piecu 10 mg tablešu veidā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Alternatīvi, ja tam tiek dota priekšroka, devu var sadalīt 2 vienādās devās un vienu no tām lietot no rīta, bet otru - vakarā (skatīt 2. tabulu un 5.2. apakšpunktu).

2. tabula. Alternatīvi ieteikumi par apvalkoto tablešu devām bērniem

Ķermeņa masa (kg)	Deva
no 14 līdz < 20	20 mg divas reizes dienā
20 vai vairāk	25 mg divas reizes dienā

Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu dolutegravīra lietošanu bērniem gadījumā, ja ir rezistence pret integrāzes inhibitoriem.

Disperģējamās tabletes
Pacientiem no 6 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 14 kg Tivicay ir pieejams apvalkoto tablešu formā. Pacientiem no 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, kā arī pacientiem, kam apvalkotās tabletes nav piemērotas, Tivicay ir pieejams disperģējamo tablešu formā. Apvalkotās tabletes var aizvietot ar disperģējamām tabletēm un otrādi. Taču apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu biopieejamība atšķiras, tādēļ šīs zāļu formas nevar aizstāt, pamatojoties uz aktīvās vielas masas ekvivalenci miligramos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piemēram, ieteicamā deva pieaugušajiem apvalkoto tablešu formā ir 50 mg, bet disperģējamo tablešu formā – 30 mg. Pacientiem, kuri apvalkotās tabletes aizstāj ar disperģējamām tabletēm vai otrādi, jāievēro konkrētajai zāļu formai specifiskie ieteikumi par dozēšanu.

Izlaistas devas
Ja pacients izlaiž Tivicay devas lietošanu, pacientam jālieto Tivicay, cik drīz vien iespējams, ja vien nākamās devas lietošanas laiks nav tuvāk par 4 stundām. Ja nākamās devas lietošanas laiks ir tuvāk par 4 stundām, pacientam izlaistā deva nav jālieto, bet vienkārši jāatsāk ievērot ierasto zāļu lietošanas shēmu.

Gados vecāki cilvēki
Pieejamie dati par dolutegravīra lietošanu pacientiem, kuru vecums ir 65 vai vairāk gadi, ir ierobežoti. Nav pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu vajadzīga citāda deva nekā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30 ml/min, netiek veikta dialīze) deva nav jāpielāgo. Dati par personām, kam veic dialīzi, nav pieejami, bet farmakokinētikas atšķirības šajā populācijā nav paredzamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A vai B kategorija) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C kategorija) nav pieejami, tādēļ dolutagrevīrs šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Bērniem no 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg dolutegravīrs ir pieejams arī disperģējamo tablešu formā. Tomēr dolutegravīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 4 nedēļām vai ar ķermeņa masu līdz 3 kg, līdz šim nav pierādīta. Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu dolutagrevīra lietošanu bērniem un pusaudžiem gadījumā, ja ir rezistence pret integrāzes inhibitoriem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

<u>Lietošanas veids</u>

Perorāla lietošana.
Tivicay var lietot neatkarīgi no uztura (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, Tivicay vēlams lietot ēdienreižu laikā, lai palielinātu ekspozīciju (īpaši pacientiem ar Q148 mutācijām) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lai samazinātu aizrīšanās risku, pacientiem tabletes ir jānorij pa vienai, un, kad vien iespējams, bērniem ar ķermeņa masu no 14 līdz 20 kg ieteicams lietot disperģējamo tablešu formu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Zāles, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir organiskā katjonu transportētāja 2 (*OCT2*) substrāti, ieskaitot (bet ne tikai) fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns; skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši nozīmīga rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem

Lemjot par dolutegravīra lietošanu gadījumā, ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāņem vērā, ka dolutegravīra aktivitāte pret vīrusu celmiem ar Q148+≥2 sekundārām mutācijām no G140A/C/S, E138A/K/T, L74I ir būtiski ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav skaidrs, cik lielā mērā dolutegravīrs nodrošina papildu efektivitāti gadījumā, kad ir šāda rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar dolutegravīru ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, un tām bija raksturīgi izsitumi, sistēmiskas atrades un — dažkārt — orgānu disfunkcija, ieskaitot smagas aknu reakcijas. Ja rodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā (bet ne tikai) smagi izsitumi vai izsitumi, ko pavada paaugstināts aknu enzīmu līmenis, drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, nogurums, muskuļu vai locītavu sāpes, čulgas, bojājumi mutes dobumā, konjunktivīts, sejas tūska, eozinofilija, angioedēma), dolutegravīra un citu aizdomas rosinošo ārstniecisko līdzekļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ietverot aknu aminotransferāžu un bilirubīna rādītāju kontroli. Ja ārstēšanu ar dolutegravīru vai citām aizdomas rosinošām aktīvām vielām pēc paaugstinātas jutības parādīšanās pārtrauc novēloti, rezultātā var rasties dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*; *CART*) uzsākšanas brīdī bija izteikts imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūniskiem patogēniem, kas var izraisīt nopietnus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasinājumu. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc *CART* uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija. Jebkādi iekaisuma simptomi jānovērtē un, ja nepieciešams, jāsāk ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Dažiem pacientiem ar vienlaikus esošu B un/vai C hepatīta infekciju dolutegravīra terapijas sākumā novērotas paaugstinātas aknu bioķīmisko raksturlielumu vērtības, kas liecina par imūnsistēmas reaktivācijas sindromu. Pacientiem, kuriem vienlaikus ir B un/vai C hepatīta infekcija, ieteicams uzraudzīt aknu bioķīmiskos raksturlielumus. Pacientiem, kuriem vienlaikus ir B hepatīta infekcija, sākot lietot terapiju uz dolutegravīra bāzes, īpaša uzmanība jāpievērš efektīvas B hepatīta terapijas uzsākšanai vai turpināšanai (saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Oportūniskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka dolutegravīrs vai jebkāda cita pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām ir iespējama oportūnisku infekciju un citu HIV infekcijas komplikāciju rašanās. Tādēļ pacientiem jāpaliek stingrā ārstu, kuriem ir pieredze šādu ar HIV saistītu slimību ārstēšanā, uzraudzībā.

Zāļu mijiedarbība

Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāizvairās no faktoriem, kuri mazina dolutegravīra ekspozīciju. Pie tiem pieder lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras mazina dolutegravīra ekspozīciju (piemēram, magniju/ alumīniju saturoši antacīdi, dzelzi un kalciju saturoši uztura bagātinātāji, multivitamīni un inducējoši līdzekļi, etravirīns (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem), tipranavīrs/ritonavīrs, rifampicīns, divšķautņu asinszāli saturoši līdzekļi un noteikti pretepilepsijas līdzekļi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ēdienreižu laikā Tivicay var lietot vienlaikus ar kalciju, dzelzi vai magniju saturošiem uztura bagātinātājiem vai multivitamīniem. Ja Tivicay tiek lietots tukšā dūšā, kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus ieteicams lietot divas stundas pēc vai sešas stundas pirms Tivicay lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dolutegravīrs palielināja metformīna koncentrāciju. Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutegravīra lietošana vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli (skatīt 4.5. apakšpunktu). Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, tādēļ vienlaicīgas dolutegravīra terapijas laikā ir svarīgi uzraudzīt nieru darbību. Šī kombinācija pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (3a stadija, kreatinīna klīrenss [KrKl] 45–59 ml/min) var palielināt laktacidozes risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Stingri jāapsver metformīna devas samazināšana.

Osteonekroze

Lai gan etioloģiju uzskata par multifaktoriālu (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, bifosfonātus, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, palielinātu ķermeņa masas indeksu), ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pēc ilgstošas *CART* lietošanas. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai apgrūtinātas kustības, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Lamivudīns un dolutegravīrs

Divu zāļu shēma – 50 mg dolutegravīra vienu reizi dienā kopā ar 300 mg lamivudīna vienu reizi dienā - vērtēta divos plašos nejaušinātos un maskētos pētījumos GEMINI-1 un GEMINI-2 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šī shēma HIV-1 infekcijas ārstēšanai piemērota tikai tad, kad nav dokumentētas rezistences vai aizdomu par rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu.

Palīgvielas

Tivicay satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu līdzekļu ietekme uz dolutegravīra farmakokinētiku

Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāizvairās no visiem faktoriem, kuri mazina dolutegravīra ekspozīciju.

Dolutegravīrs tiek eliminēts galvenokārt ar UGT1A1 metabolisma starpniecību. Dolutegravīrs ir arī UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp un BCRP substrāts, tādēļ zāles, kuras inducē minētos enzīmus, var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā un mazināt dolutegravīra terapeitisko iedarbību (skatīt 3. tabulu). Dolutegravīra un citu zāļu, kuras inhibē šos enzīmus, vienlaicīga lietošana var paaugstināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā (skatīt 3. tabulu).

Noteikti antacīdi samazina dolutegravīra uzsūkšanos (skatīt 3. tabulu).

Dolutegravīra ietekme uz citu līdzekļu farmakokinētiku

In vivo dolutegravīrs neietekmēja CYP3A4 substrātu midazolāmu. Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir būtisku enzīmu vai transportētāju, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

In vitro dolutegravīrs inhibēja 2. organisko katjonu transportētāju (OCT2) nierēs un vairāku zāļu un toksīnu izvades transportētāju (MATE) 1. *In vivo* pacientiem novēroja kreatinīna klīrensa (sekretorā frakcija ir atkarīga no OCT2 un MATE-1 transporta) samazinājumu par 10–14%. *In vivo* dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuru izvade ir atkarīga no OCT2 un/vai MATE-1 (piemēram, fampridīns [zināms arī kā dalfampridīns], metformīns) (skatīt 3. tabulu).

In vitro dolutegravīrs inhibēja transportētājus, kas nosaka nonākšanu nierēs – organiskos anjonu transportētājus (OAT1 un OAT3). Ņemot vērā ietekmes neesamību uz OAT substrāta tenofovīra farmakokinētiku *in vivo,* OAT1 inhibīcija *in vivo* ir maz ticama. OAT3 inhibīcija *in vivo* nav pētīta. Dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu, kuru izvade ir atkarīga no OAT3, koncentrāciju plazmā.

3. tabulā sniegts pārskats par pierādīto vai teorētiski iespējamo mijiedarbību ar noteiktiem pretretrovīrusu līdzekļiem un ne-pretretrovīrusu zālēm.

Mijiedarbības tabula
3. tabulā ir sniegta informācija par mijiedarbību starp dolutegravīru un vienlaicīgi lietotām zālēm (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums — ar “↓”, izmaiņu neesamība — ar “↔”, laukums zem koncentrācijas un laika līknes — ar "AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija — ar "Cmax”, koncentrācija dozēšanas intervāla beigās — ar “Cτ”).

3. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
HIV-1 pretvīrusu līdzekļi		
Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori		
Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirīns ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem pazemināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar etravirīnu bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem dolutegravīru nedrīkst lietot vienlaicīgi ar etravirīnu, ja vien vienlaicīgi netiek lietots atazanavīrs/ritonavīrs, darunavīrs/ritonavīrs vai lopinavīrs/ritonavīrs (skatīt tālāk tabulā).
Lopinavīrs/ritonavīrs + etravirīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs/ritonavīrs + etravirīns	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Deva nav jāpielāgo.
Efavirenzs	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenzs ↔ (vēsturiskas kontroles) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar efavirenzu, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāapsver alternatīvas kombinācijas, kas neietver efavirenzu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nevirapīns	Dolutegravīrs↓ (Nav pētīts, inducēšanas dēļ paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar efavirenzu)	Lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāapsver alternatīvas kombinācijas, kas neietver nevirapīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Dolutegravīrs↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirīns ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori		
Tenofovīrs	Dolutegravīrs↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovīrs ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs	Dolutegravīrs↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavīrs ↔ (vēsturiskas kontroles) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu trūkuma dēļ, lietojot kombinācijā ar atazanavīru, Tivicay deva nedrīkst pārsniegt 50 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Atazanavīrs/ritonavīrs	Dolutegravīrs↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu trūkuma dēļ, lietojot kombinācijā ar atazanavīru, Tivicay deva nedrīkst pārsniegt 50 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Tipranavīrs/ritonavīrs (TPV+RTV)	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, no šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs (FPV+RTV)	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Ja nav rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem, deva nav jāpielāgo. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāapsver alternatīvas kombinācijas, kas neietver fosamprenavīru/ritonavīru.
Darunavīrs/ritonavīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Lopinavīrs/ritonavīrs	Dolutegravīrs↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Citi pretvīrusu līdzekļi		
Daklatasvīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daklatasvīrs ↔	Daklatasvīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas dolutegravīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Dolutegravīrs neizraisīja daklatasvīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Citi līdzekļi		
Kālija kanāla bloķētājs		
Fampridīns (pazīstams arī kā dalfampridīns)	Fampridīns ↑	Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus paaugstinātas fampridīna koncentrācijas dēļ plazmā, nomācot OCT2 transportētāju; vienlaicīga lietošana nav pētīta. Fampridīna lietošana vienlaicīgi ar dolutegravīru ir kontrindicēta.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Lietojot vienlaicīgi ar karbamazepīnu, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem, kad tas ir iespējams, karbamazepīna vietā jālieto citas zāles.
Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls	Dolutegravīrs↓ (Nav pētīts; paredzams samazinājums UGT1A1 un CYP3A enzīmu inducēšanas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Lietojot vienlaicīgi ar šiem metabolisma induktoriem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem, kad tas ir iespējams, jālieto citas kombinācijas, kas nesatur šos metabolisma induktorus.
Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Dolutegravīrs↔ (Nav pētīts)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem, izteikts pieaugums nav paredzams.
Augu valsts līdzekļi		
Divšķautņu asinszāle	Dolutegravīrs↓ (Nav pētīts; paredzams samazinājums UGT1A1 un CYP3A enzīmu inducēšanas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Lietojot vienlaicīgi ar divšķautņu asinszāli saturošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem, kad tas ir iespējams, jālieto citas kombinācijas, kas nesatur divšķautņu asinszāli.

Antacīdi un uztura bagātinātāji		
Magniju/ alumīniju saturoši antacīdi	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Magniju/ alumīniju saturoši antacīdi jālieto ar pietiekamu laika atstarpi no dolutegravīra lietošanas (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms).
Uztura bagātinātāji ar kalciju (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	– Ēdienreižu laikā Tivicay var lietot vienlaikus ar kalciju, dzelzi vai magniju saturošiem uztura bagātinātājiem vai multivitamīniem. – Ja Tivicay lieto tukšā dūšā, minētie uztura bagātinātāji jālieto vismaz divas stundas pēc vai sešas stundas pirms Tivicay lietošanas. Norādītā dolutegravīra iedarbības intensitātes vājināšanās ir novērota pēc vienlaicīgas dolutegravīra un šo uztura bagātinātāju lietošanas tukšā dūšā. Kad šīs zāles kopā ar kalcija vai dzelzs uztura bagātinātājiem ir lietotas pēc ēšanas, to iedarbības pārmaiņas ir modificējusi uztura ietekme, tādēļ dolutegravīra iedarbība ir līdzīga tai, kas novērojama pēc tā lietošanas tukšā dūšā.
Uztura bagātinātāji ar dzelzi (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	
Multivitamīni, kas satur kalciju, dzelzi un magniju (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs↓ AUC ↓33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	
Kortikosteroīdi		
Prednizons	Dolutegravīrs↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pretdiabēta līdzekļi		
Metformīns	Metformīns↑ Lietojot vienlaikus ar 50 mg dolutegravīra vienu reizi dienā, metformīna AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Lietojot vienlaikus ar 50 mg dolutegravīra divas reizes dienā, metformīna AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutegravīra lietošana vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli. Attiecībā uz pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, vienlaicīgas dolutegravīra lietošanas laikā jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, jo pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, palielinātas metformīna koncentrācijas dēļ ir lielāks laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifampicīns	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar rifampicīnu, ja nav rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, no šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rifabutīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi		
Etinilestradiols (EE) un norelgestromins (NGMN)	Dolutegravīrs ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravīram netika konstatēta farmakodinamiska ietekme uz luteinizējošo hormonu (LH), folikulstimulējošo hormonu (FSH) un progesteronu. Lietojot vienlaicīgi ar dolutegravīru, perorālo kontraceptīvo līdzekļu deva nav jāpielāgo.
Pretsāpju līdzekļi		
Metadons	Dolutegravīrs ↔ Metadons ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Neviena līdzekļa deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ja tas ir klīniski nepieciešams, Tivicay var lietot grūtniecības laikā.

Plaši par grūtniecēm iegūti dati (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu pēc šo zāļu lietošanas) neliecina par iedzimtu patoloģiju vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Divos Botsvānā (Tsepamo) un Svatini notikušos plašos novērošanas pētījumos par dzemdību iznākumiem (vairāk nekā 14 000 grūtniecību iznākumiem) iegūtie rezultāti un dati no citiem avotiem neliecina par palielinātu dolutegravīra iedarbības radītu nervu caurulītes defektu risku.

Nervu caurulītes defektu sastopamība vispārējā populācijā ir 0,5–1 gadījums starp 1000 dzīvi dzimušiem bērniem (0,05–0,1 %).

Tsepamo notikušā pētījuma rezultāti nenorāda uz būtiskām nervu caurulītes defektu sastopamības atšķirībām (0,11%) zīdaiņiem, kuru mātes bērna ieņemšanas laikā bija lietojušas dolutegravīru (vairāk nekā

9400 iedarbības gadījumu), salīdzinot ar tiem zīdaiņiem, kuru mātes bērna ieņemšanas laikā bija saņēmušas dolutegravīru nesaturošas pretretrovīrusu līdzekļu shēmas (0,11%) vai kuru mātēm nebija HIV infekcijas (0,07%).

Svatini notikušajā pētījumā ir novērota identiska nervu caurulītes defektu izplatība (0,08%) zīdaiņiem, kuru mātes bērna ieņemšanas laikā bija lietojušas dolutegravīru (vairāk nekā 4800 iedarbības gadījumu), un zīdaiņiem, kuru mātēm nebija HIV infekcijas (0,08%).

Analizētie Pretretrovīrusu zāļu ietekmei pakļauto grūtniecību reģistra (*Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) dati par vairāk nekā 1000 grūtniecībām, kuru pirmā trimestra laikā grūtnieces bija ārstētas ar dolutegravīru, nenorāda uz lielāku nozīmīgu iedzimtu defektu risku salīdzinājumā ar fona sastopamību vai sievietēm ar HIV infekciju.

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda nelabvēlīga ietekme uz attīstību, tostarp nervu caurulītes defekti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dolutegravīrs šķērso cilvēka placentu. Grūtniecēm ar HIV dolutegravīra koncentrācijas mediāna augļa nabassaitē bija aptuveni 1,3 reizes lielāka, salīdzinot ar koncentrāciju mātes perifērajā plazmā.

Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem nav pietiekama.

Barošana ar krūti

Dolutegravīrs nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā (pierādīts, ka dolutegravīra koncentrācijas mātes pienā un mātes plazmā attiecības mediāna ir 0,033). Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Datu par dolutegravīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina, ka dolutegravīrs ietekmētu vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboni dolutegravīra terapijas laikā. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un dolutegravīra nevēlamo blakusparādību spektrs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smagākā nevēlamā blakusparādība, ko novēroja atsevišķam pacientam, bija paaugstinātas jutības reakcija, kas ietvēra izsitumus un smagu ietekmi uz aknām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (13%), caureja (18%) un galvassāpes (13%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskata par vismaz iespējami saistītām ar dolutegravīru, minētas pa organisma sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1,000), ļoti reti (<1/10 000).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Retāk	Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)**
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
	Bieži	Patoloģiski sapņi
	Bieži	Depresija
	Bieži	Trauksme
	Retāk	Panikas lēkme
	Retāk	Pašnāvības domas,* pašnāvības mēģinājums* *īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē
	Reti	Veikta pašnāvība* *īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Ļoti bieži	Caureja
	Bieži	Vemšana
	Bieži	Meteorisms
	Bieži	Sāpes vēdera augšējā daļā
	Bieži	Sāpes vēderā
	Bieži	Diskomforta sajūta vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis
	Retāk	Hepatīts
	Reti	Akūta aknu mazspēja, paaugstināts bilirubīna līmenis***
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
	Bieži	Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Artralģija
	Retāk	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes (KFK) līmenis, ķermeņa masas pieaugums

**Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums".
*** kombinācijā ar paaugstinātu transamināžu līmeni

<u>Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts</u>

Laboratorisko bioķīmisko vērtību novirzes
Pirmajā dolutegravīra terapijas nedēļā radās paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā, kas saglabājās stabila 48 nedēļas. Pēc 48 nedēļas ilgas ārstēšanas konstatētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 9,96 μmol/l. Kreatinīna koncentrācijas pieaugums dažādu fona shēmu gadījumā bija līdzīgs. Tā kā šīs izmaiņas neatspoguļo glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņas, tās neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija
III fāzes pētījumos bija atļauts iesaistīties pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta infekciju, ja vien sākotnējos aknu ķīmisko parametru noteikšanas testos to vērtības nebija augstākas par 5 reizes pārsniegtām normas augšējām robežvērtībām (NAR). Kopumā drošuma profils pacientiem, kuriem bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, bija līdzīgs tam, kādu novēroja pacientiem bez vienlaicīgas B vai C hepatīta infekcijas, lai gan visās ārstēšanas grupās to pacientu apakšgrupā, kuriem bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, biežāk tika konstatētas AsAT un AlAT vērtību novirzes. Dažām pētāmajām personām, kurām dolutegravīra terapijas uzsākšanas laikā bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, novēroja paaugstinātas aknu ķīmisko raksturlielumu vērtības, kas atbilda imūnsistēmas reaktivācijas sindromam; jo īpaši to novēroja personām, kurām bija atcelta terapija B hepatīta ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms
Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*CART*) uzsākšanas laikā ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai reziduālām oportūniskām infekcijām. Ir ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi
Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz datiem, kas pieejami par vēl arvien noritošiem pētījumiem P1093 (ING112578) un ODYSSEY (201296), kuros 172 zīdaiņi, bērni un pusaudži (vecumā no 4 nedēļām līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg) vienreiz dienā saņēma ieteicamo devu apvalkoto tablešu vai disperģējamo tablešu formā, pediatriskiem pacientiem nebija nekādu citu nevēlamo blakusparādību veidu, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pašreizējā pieredze par dolutegravīra pārdozēšanu ir ierobežota.

Ierobežota pieredze ar vienreizēju lielāku devu (līdz 250 mg veseliem indivīdiem) lietošanu neatklāja specifiskus simptomus vai pazīmes papildus tām, kas minētas kā nevēlamās blakusparādības.

Turpmākajā ārstēšanā jāvadās pēc klīniskajām indikācijām vai nacionālo toksikoloģijas centru ieteikumiem, ja tādi ir pieejami. Dolutegravīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstīgu uzraudzību, ko piemēro pēc vajadzības. Tā kā dolutegravīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka to varētu būtiskā apjomā izvadīt dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05A J03.

Darbības mehānisms

Dolutegravīrs inhibē HIV integrāzi, saistoties pie integrāzes aktīvās daļas un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārneses etapu, kas ir būtiski svarīgs HIV replikācijas cikla norisei.

Farmakodinamiskā ietekme

Pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrās
Dolutegravīra IC50 vērtība dažādiem laboratorijas celmiem, izmantojot PBMC *(peripheral blood mononuclear cells)*, bija 0,5 nM; izmantojot MT-4 šūnas, tā variēja no 0,7 līdz 2 nM. Līdzīgas IC50 vērtības novērotas arī ar klīniskiem izolātiem, un netika konstatētas būtiskas atšķirības starp apakštipiem; 24 HIV-1 izolātu panelī, kurā ietilpa A, B, C, D, E, F un G celmi, kā arī O grupa, vidējā IC50 vērtība bija 0,2 nM (diapazons 0,02-2,14). Vidējā IC50 vērtība 3 HIV-2 izolātiem bija 0,18 nM (diapazons 0,09-0,61).

Pretvīrusu darbība kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem
In vitro nav konstatēta antagonistiska darbība starp dolutegravīru un citiem pārbaudītajiem pretretrovīrusu līdzekļiem: stavudīnu, abakavīru, efavirenzu, nevirapīnu, lopinavīru, amprenavīru, enfuvirtīdu, maraviroku un raltegravīru. Turklāt netika novērots antagonisms starp dolutegravīru un adefovīru, un ribavirīnam nebija pamanāmas ietekmes uz dolutegravīra aktivitāti.

Ietekme uz cilvēka serumu
100% cilvēka serumā vidējā olbaltumvielu kārtu nobīde bija 75 kārtas, kā rezultātā pēc olbaltumvielām koriģētā IC90 vērtība ir 0,064 µg/ml.

Rezistence

Rezistence in vitro

In vitro rezistences attīstības pētīšanai izmanto pasāžu sēriju. Izmantojot HIV-1 IIIB laboratorijas celmu pasāžā, kuras ilgums pārsniedza 112 dienas, mutācijas radās lēni, ar aizvietošanos pozīcijā S153Y un F, kā rezultātā maksimālās jutīguma kārtu izmaiņas bija 4 (diapazons no 2 līdz 4). Klīniskajos pētījumos ar dolutegravīru ārstētiem pacientiem šīs mutācijas neveidojās. Izmantojot celmu NL432, radās mutācijas E92Q (FC 3) un G193E (arī FC 3). Mutācija E92Q radās pacientiem ar iepriekš bijušu rezistenci pret raltegravīru, kurus pēc tam ārstēja ar dolutegravīru (tās noteiktas kā sekundāras dolutegravīra izraisītas mutācijas).

Turpmākos selekcijas eksperimentos, izmantojot B apakštipa klīniskos izolātus, visiem pieciem izolātiem konstatēja mutāciju R263K (pēc 20 nedēļām un vēlāk). C apakštipa (n=2) un A/G apakštipa izolātos (n=2) integrāzes aizvietošana R263K radās vienam izolātam, bet G118R – diviem izolātiem. Klīniskajā programmā R263K konstatēja diviem pacientiem, kuriem bija veikta ART, bet kuri nebija lietojuši INI, proti, ar B un C apakštipu, taču tas neietekmēja jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. G118R mazina vietas noteiktu mutantu (FC 10) jutīgumu pret dolutegravīru, taču III fāzes programmā pacientiem, kuri lietoja dolutegravīru, to nekonstatēja.

Primārās mutācijas, kas saistītas ar raltegravīru/elvitegravīru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q un T66I), atsevišķu mutāciju veidā neietekmē jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. Eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem minētās mutācijas papildinot ar mutācijām, kas noteiktas par sekundārām ar integrāzes inhibitoriem saistītām mutācijām (raltegravīram/elvitegravīram), jutīgums pret dolutegravīru joprojām palika nemainīgs (FC <2 salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu), izņemot Q148 mutāciju, kad ar noteiktām

sekundāro mutāciju kombinācijām novēro 5-10 vai vairāk reižu augstāku FC. Q148 mutāciju (H/R/K) ietekme tika pārbaudīta arī pasāžu eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem. Pasāžu sērijā ar celmu NL432, sākot ar vietas noteiktiem mutantiem, kam bija N155H vai E92Q, tālāka rezistences selekcija netika novērota (FC vērtība nemainīgi bija ap 1). Turpretī, sākot ar mutantiem, kam bija mutācija Q148H (FC 1), novēroja dažādas sekundāras mutācijas ar sekojošu FC vērtības pieaugumu līdz pat >10.

Klīniski nozīmīga fenotipiska robežvērtība (FC pret savvaļas tipa vīrusu) nav noteikta; labāks iznākuma prognostiskais faktors bija genotipiskā rezistence.

Jutīgumu pret dolutegravīru noteica septiņsimt pieciem pret raltegravīru rezistentiem izolātiem, kas bija izdalīti no pacientiem, kuri bija ārstēti ar raltegravīru. Dolutegravīra FC aptuveni 94% no 705 klīniskajiem izolātiem bija mazāka vai vienāda ar 10.

Rezistence in vivo
Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņēma dolutegravīru + 2 NRTI IIb un III fāzes pētījumos, rezistences veidošanos pret integrāzes vai NRTI klases līdzekļiem nekonstatēja (n=1118, apsekošanas ilgums 48-96 nedēļas). Iepriekš neārstētiem pacientiem (n = 716), kuri līdz pētījumu GEMINI 144. nedēļai saņēma dolutegravīru vienlaicīgi ar lamivudīnu, netika novērota rezistences veidošanās pret integrāzes vai NRTI klases līdzekļiem.

Iepriekš nesekmīgi ārstētiem, bet integrāzes grupas līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem (pētījums SAILING) ar integrāzes inhibitoriem saistītu aizvietošanos novēroja 4 no 354 pacientiem (apsekošanas ilgums 48 nedēļas), kurus ārstēja ar dolutegravīru, ko lietoja kombinācijā ar pētnieka izvēlētu fona shēmu (FS). Divām no šīm četrām pētāmajām personām bija unikāla R263K integrāzes aizvietošana ar maksimālo FC vērtību 1,93, vienam pacientam bija polimorfiska V151V/I integrāzes aizvietošana ar maksimālo FC vērtību 0,92, un vienai pētāmajai personai bija jau iepriekš bijušas integrāzes mutācijas, un viņu atzina par vai nu iepriekš lietojušu integrāzes grupas līdzekļus, vai par inficētu ar vīrusu, kas transmisijas laikā bijis rezistents pret integrāzes grupas līdzekļiem. *In vitro* tika iegūta arī mutācija R263K (skatīt iepriekš).

Rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem klātbūtnē (pētījums VIKING-3) 32 pacientiem ar protokolā definētu virusoloģisku neveiksmi (*protocol defined virological failure*; PDVF) līdz 24. nedēļai un ar sapārotiem genotipiem (visi ārstēti ar dolutegravīru 50 mg divas reizes dienā + optimizētiem fona līdzekļiem) radās šādas mutācijas: 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) un N155H (n=1) un E157E/Q (n=1). Ārstēšanas laikā rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem parasti radās pacientiem, kuriem anamnēzē bija mutācija Q148 (sākotnēji vai vēsturiski). Vēl piecām pētāmām personām bija PDVF laika posmā starp 24. un 48. nedēļu, un 2 no šīm 5 pētāmām personām ārstēšanas laikā radās mutācijas. Novērotās mutācijas vai mutāciju kombinācijas, kas radās ārstēšanas laikā, bija L74I (n=1), N155H (n=2).

Pētījumā VIKING-4 vērtēja dolutegravīru (kopā ar optimizētu fona terapiju) pētāmām personām ar primāru genotipisku rezistenci pret INI atlases laikā (30 pētāmo personu). Novērotās mutācijas, kas radās ārstēšanas laikā, atbilda pētījumā VIKING-3 novērotajām mutācijām.

Starp iepriekš nesekmīgi ārstētiem pediatriskiem pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši integrāzes grupas līdzekļus, integrāzes inhibitora aminoskābju substitūcija G118R tika novērota 5/159 pacientiem, kas lietoja dolutegravīru kombinācijā ar pētnieka izvēlētu pamatshēmu. Četriem no šiem pieciem pētījuma dalībniekiem bija šādas, ar integrāzi saistītas papildu substitūcijas: L74M, E138E/K, E92E/Q un T66I. Četriem no 5 dalībniekiem ar ārstēšanas laikā radušos G118R bija pieejami dati par fenotipu. Dolutegravīra vērtību kārtu izmaiņas (*fold change*, FC) salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu šiem četriem pacientiem bija no 6 līdz 25 kārtām.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Lietojot devas, kas aptuveni trīs reizes pārsniedza klīnisko devu, būtisku ietekmi uz QTc intervālu nekonstatēja.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstēti pacienti
Dolutegravīra efektivitāte ar HIV inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem ir balstīta uz datu analīzi par 96 nedēļām no diviem nejaušinātiem, starptautiskiem, dubultmaskētiem, ar aktīvu līdzekli kontrolētiem pētījumiem, proti, SPRING-2 (ING113086) un SINGLE (ING114467). To apstiprina 96 nedēļu dati no atklāta, randomizēta pētījuma ar aktīvas terapijas kontrolgrupu – FLAMINGO (ING114915) un papildu dati no SINGLE atklātās fāzes līdz 144 nedēļām. Dolutegravīra un lamivudīna efektivitāti pieaugušajiem pamato dati, kuri iegūti divu 148 nedēļas ilgu identisku nejaušinātu, dubultmaskētu, daudzcentru pētījumu GEMINI-1 (204861) un GEMINI-2 (205543) pirmajās 144 nedēļās.

Pētījumā SPRING-2 822 pieaugušie tika nejaušināti un saņēma vismaz vienu dolutegravīra devu 50 mg vienu reizi dienā vai raltegravīru (RAL) 400 mg divas reizes dienā, abas zāles lietojot vienlaicīgi ar ABC/3TC vai TDF/FTC. Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 36 gadi, 14% bija sievietes, 15% nepiederēja baltajai rasei, 11% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, un 2% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas, un šie raksturlielumi abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Pētījumā SINGLE 833 pētāmās personas tika nejaušinātas un saņēma vismaz vienu zāļu devu – vai nu dolutegravīru 50 mg vienu reizi dienā vienlaicīgi ar fiksētu devu abakavīra-lamivudīna (Dolutegravīrs + ABC/3TC) vai fiksētu devu efavirenza-tenofovīra-emtricitabīna (EFV/TDF/FTC). Pētījuma sākumā pacientu mediānais vecums bija 35 gadi, 16% bija sievietes, 32% nepiederēja baltajai rasei, 7% bija vienlaicīga C hepatīta infekcija, un 4% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas, un šie raksturlielumi abās grupās bija līdzīgi.

SPRING-2 un SINGLE primārais mērķa kritērijs un citi 48. nedēļas rezultāti (tai skaitā svarīgāko sākotnējo kovariātu rezultāti) ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Atbildreakcija SPRING-2 un SINGLE 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms, <50 kopijas/ml)

	SPRING-2		**SINGLE**	
	Dolutegravīrs 50 mg vienu reizi dienā + 2 NRTI N=411	**RAL 400 mg divas reizes dienā + 2 NRTI N=411**	**Dolutegravīrs 50 mg + ABC/3TC vienu reizi dienā N=414**	**EFV/TDF/FTC vienu reizi dienā N=419**
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	88%	85%	88%	81%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	2,5% (95% TI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% TI: 2,5%, 12,3%)	
Nav virusoloģiskas atbildreakcijas †	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml atkarībā no sākotnējiem kovariātu raksturlielumiem				
Sākotnējā vīrusu slodze (kop./ml)				
≤100 000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Sākotnējais CD4+ daudzums (šūnas/ mm^3)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
no 200 līdz <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI pamats				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/P	N/P
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/P	N/P
Dzimums				
Vīrietis	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)

Sieviete	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rase				
Baltā	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 /285 (84%)
Afroamerikāņu/afrikāņu izcelsme/cita	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vecums (gadi)				
<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 izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem	230	230	246‡	187‡

* Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.
† Iekļautas pētāmās personas, kas pirms 48. nedēļas mainīja FS uz citu grupu vai veica protokolā neatļautas FS izmaiņas efektivitātes trūkuma dēļ (tikai SPRING-2), pētāmās personas, kuras pārtrauca pētījumu pirms 48. nedēļas efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, kā arī pētāmās personas, kurām 48 nedēļu laika logā ir ≥50 kopijas.
‡ Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas veidiem bija statistiski nozīmīga (p<0,001)

SPRING-2 pētījuma 48. nedēļā dolutegravīrs bija līdzvērtīgs raltegravīram, un SINGLE pētījumā dolutegravīrs + ABC/3TC bija pārāks par efavirenzu/TDF/FTC (p=0,003), skatīt 5. tabulā iepriekš. SINGLE pētījumā ar dolutegravīru ārstētiem pacientiem laika mediāna līdz vīrusu nomākumam bija īsāka (28 dienas, salīdzinot ar 84 dienām (p<0,0001, analīze iepriekš noteikta un koriģēta pēc multiplicitātes).

96. nedēļā rezultāti bija līdzīgi kā 48. nedēļā. SPRING-2 pētījumā dolutegravīrs joprojām bija līdzvērtīgs raltegravīram (vīrusu nomākums 81% pacientu, salīdzinot ar 76% pacientu), un CD4 šūnu skaita izmaiņu mediāna attiecīgi 276 un 264 šūnas/mm^3. SINGLE pētījumā dolutegravīrs + ABC/3TC joprojām bija pārāks par EFV/TDF/FTC (vīrusu nomākums 80%, salīdzinot ar 72%, atšķirība starp ārstēšanas grupām 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006, un vidējās koriģētās CD4 šūnu skaita izmaiņas attiecīgi 325 un 281 šūna/mm^3. 144 nedēļās SINGLE atklātajā fāzē vīrusu nomākums saglabājās, dolutegravīra + ABC/3TC grupā (71%) tas bija pārāks nekā EFV/TDF/FTC grupā (63%), atšķirība starp ārstēšanas veidiem bija 8,3% (2,0, 14,6)

FLAMINGO pētījumā (ING114915) – atklātā, randomizētā pētījumā ar aktīvu kontrolgrupu – 484 HIV-1 inficēti, pretretrovīrusu līdzekļus iepriekš nesaņēmuši pieaugušie saņēma vai nu vienu dolutegravīra 50 mg devu vienreiz dienā (n = 242), vai vienu darunavīra/ritonavīra (DRV/r) 800 mg/100 mg devu vienreiz dienā (n = 242), kas abos gadījumos tika lietota vienlaicīgi ar vai nu ABC/3TC, vai TDF/FTC. Sākotnēji pacientu vecuma mediāna bija 34 gadi, 15% bija sievietes, 28% nepiederēja baltajai rasei, 10% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, un 3% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas; šie raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Vīrusu nomākums (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml) 48. nedēļā dolutegravīra grupā (90%) bija pārāks nekā DRV/r grupā (83%). Koriģētā daļas atšķirība un 95% TI bija 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. 96 nedēļās vīrusu nomākums dolutegravīra grupā (80%) bija pārāks nekā DRV/r grupā (68%) (koriģētā atšķirība starp ārstēšanas veidiem [Dolutegravīrs-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% TI: [4,7, 20,2]).

GEMINI-1 (204861) un GEMINI-2 (205543) – identiskos 148 nedēļas ilgos randomizētos, dubultmaskētos pētījumos 1433 pieauguši pacienti ar HIV-1 infekciju, kuri iepriekš nebija ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, tika randomizēti vai nu divu zāļu shēmai – 50 mg dolutegravīra vienlaicīgi ar 300 mg lamivudīna vienu reizi dienā, vai triju zāļu shēmai – 50 mg dolutegravīra vienu reizi dienā vienlaicīgi ar fiksētu TDF/FTC devu. Tika iekļauti pacienti, kuriem atlases laikā HIV-1 RNS koncentrācija bija 1000 līdz ≤ 500 000 kopijas/ml. Saskaņā ar apvienotajiem analīžu datiem pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 33 gadi, 15% bija sievietes, 31% nepiederēja baltajai rasei, 6% bija vienlaicīga C hepatīta infekcija un 9% atbilda 3. stadijai pēc CDC klasifikācijas. Aptuveni trešdaļai pacientu bija HIV infekcija, kas neatbilda B apakštipam, un šie raksturlielumi abās terapijas grupās bija līdzīgi. Kā parādīts 6. tabulā, 48. nedēļā virusoloģiskais nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas grupā nebija sliktāks kā dolutegravīra un TDF/FTC kombinācijas grupā. Apvienoto datu analīzes rezultāti atbilda rezultātiem atsevišķajos pētījumos, kuros tika sasniegts primārais mērķa kritērijs (to pacientu daļas atšķirība, kuriem, pamatojoties uz *Snapshot* algoritmu, 48. nedēļā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija < 50 kopijas/ml).

Koriģētā atšķirība bija -2,6% (95% TI: -6,7; 1,5) pētījumā GEMINI-1 un -0,7% (95 % TI: -4,3; 2,9) pētījumā GEMINI-2, kad definētā līdzvērtības robežvērtība bija 10%.

6. tabula. Pētījumos GEMINI-1 un GEMINI-2 saskaņā ar apvienotajiem datiem 48. nedēļā novērotā atbildreakcija (< 50 kopijas/ml, *Snapshot*)

	Dolutegravīrs + 3TC (N=716) n/N (%)	**Dolutegravīrs + TDF/FTC (N=717) n/N (%)**
Visi pacienti	655 / 716 (91)	669 / 717 (93)
	koriģētā atšķ. -1,7% (95% TI -4,4; 1,1)[a]	
Pēc SS HIV-1 RNS		
≤ 100 000 kopijas/ml	526 / 576 (91)	531 / 564 (94)
> 100 000 kopijas/ml	129 / 140 (92)	138 / 153 (90)
Pēc CD4+		
≤ 200 šūnas/mm^3	50 / 63 (79)	51 / 55 (93)
> 200 šūnas/mm^3	605 / 653 (93)	618 / 662 (93)
Pēc HIV-1 apakštipa		
B	424 / 467 (91)	452 / 488 (93)
Ne B	231 / 249 (93)	217 / 229 (95)
Atsitiens līdz 48. nedēļai[b]	6 (< 1)	4 (< 1)
CD4 šūnu sākotnējā skaita izmaiņas 48. nedēļā, šūnas/mm^3	224	217

[a] Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem: HIV-1 RNS plazmā (≤ 100 000 kopijas/ml pret > 100 000 kopijām/ml) un CD4+ šūnu skaita (≤ 200 šūnas/mm^3 pret > 200 šūnām/mm^3).

[b] Apstiprināts HIV-1 RNS līmenis plazmā līdz ≥ 200 kopijām/ml pēc tam, kad iepriekš bijis apstiprināts nomākums līdz < 200 kopijām/ml.

Pēc 96 nedēļām un 144 nedēļām pētījumos GEMINI personu ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml daudzuma (*snapshot*) koriģētās atšķirības starp ārstēšanas veidiem 95% ticamības intervāla apakšējā robeža bija lielāka par vismaz līdzvērtīguma robežu -10% gan individuālos pētījuma rezultātos, gan apvienotajā analīzē, skatīt 7. tabulu.

7. tabula. Pētījumu GEMINI 1 + 2 virusoloģiskie iznākumi (*snapshot* algoritms), 96. un 144. nedēļas apvienotie dati

	GEMINI-1 un GEMINI-2 apvienotie dati*			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	96. nedēļa		144. nedēļa	
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	86%	90%	82%	84%
Atšķirība starp terapijām† (95% ticamības intervāls)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Nav viroloģiskās reakcijas	3%	2%	3%	3%
Cēloņi				
Dati logā, ≥50 kopijas/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Pārtrauca dalību, efektivitātes trūkums	1%	<1%	1%	<1%
Pārtrauca dalību, citi cēloņi, ≥50 kopijas/ml	<1%	<1%	<1%	2%
ART maiņa	<1%	<1%	<1%	<1%
Nav viroloģisko datu 96. nedēļā/144. nedēļā	11%	9%	15%	14%
Cēloņi				
Pārtrauca dalību NN vai nāves dēļ	3%	3%	4%	4%
Pārtrauca dalību citu cēloņu dēļ	8%	5%	11%	9%
Nav novērots	3%	1%	3%	3%
Atsauca piekrišanu	3%	2%	4%	3%
Protokola pārkāpumi	1%	1%	2%	1%
Ārsta lēmums	1%	<1%	2%	1%
Trūkstošie dati logā, pētījumā	0%	<1%	<1%	<1%

DTG=dolutegravīrs
* Apvienoto pētījumu analīzes rezultāti atbilda individuālo pētījumu rezultātiem.
† Balstīts uz CMH stratificētu analīzi, kas koriģēta atbilstoši šādiem sākotnējiem stratifikācijas faktoriem: HIV-1 RNS plazmā (≤100 000 kopijas/ml pret >100 000 kopijām/ml) un CD4+ šūnu skaits (≤ 200 šūnas/mm^3 pret > 200 šūnām/mm^3). Apvienoto pētījumu analīze stratificēta arī atbilstoši pētījumam. Vērtēts, izmantojot līdzvērtīguma robežu 10%.
N = pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā

CD4+ T šūnu skaits līdz 144. nedēļai bija palielinājies vidēji par 302 šūnām/mm^3 dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas grupā un par 300 šūnām/mm^3 dolutegravīra un tenofovīra/emtricitabīna grupā.

Ārstēšanas laikā radusies rezistence iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem terapija ir neveiksmīga
Līdz 96. nedēļai SPRING-2 un FLAMINGO pētījumā un 144 nedēļās SINGLE pētījumā dolutegravīru lietojošās grupās nenovēroja nevienu ārstēšanas laikā radušās primāras rezistences gadījumu pret integrāzes vai NRTI grupas līdzekļiem. Salīdzinājuma terapijas grupās FLAMINGO pētījumā ar darunavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem arī nebija ārstēšanas laikā radušās rezistences gadījumu. SPRING-2 pētījumā četriem pacientiem RAL grupā ārstēšana bija neveiksmīga, rodoties nozīmīgām NRTI mutācijām, un vienam pacientam – rezistences pret raltegravīru dēļ; SINGLE pētījumā sešiem pacientiem EFV/TDF/FTC grupā ārstēšana bija neveiksmīga, rodoties ar rezistenci pret NNRTI saistītām mutācijām, un vienam pacientam radās nozīmīga NRTI mutācija. Līdz pētījumu GEMINI-1 un GEMINI-2 144. nedēļai ne Dolutegravīrs+3TC, ne salīdzināmo zāļu (Dolutegravīrs+TDF/FTC) grupā netika novērota pret integrāzes vai NRTI klases zālēm radusies rezistence.

Iepriekš nesekmīgi ārstēti pacienti, kuri nav saņēmuši integrāzes grupas līdzekļus
Starptautiskajā, daudzcentru, dubultmaskētajā pētījumā SAILING (ING111762) tika nejaušināti 719 ar HIV-1 inficēti pieaugušie, kuri bija iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (ART), un viņi saņēma vai nu dolutegravīru 50 mg vienu reizi dienā, vai raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, vienlaicīgi ar pētnieka izraudzītu bāzes shēmu, ko veidoja līdz 2 līdzekļi (tai skaitā vismaz viens pilnībā aktīvs līdzeklis). Sākotnēji

pacientu vecuma mediāna bija 43 gadi, 32% bija sievietes, 50% nepiederēja baltajai rasei, 16% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, un 46% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas. Visiem pacientiem bija rezistence pret vismaz divu ART grupu līdzekļiem, un 50% pētāmo personu pētījuma sākumā bija rezistence pret vismaz 3 ART grupu līdzekļiem.

SAILING 48. nedēļas rezultāti (tai skaitā svarīgāko sākotnējo kovariātu rezultāti) ir parādīti 8. tabulā.

8. tabula. Atbildreakcija SAILING 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms, <50 kopijas/ml)

	Dolutegravīrs 50 mg vienu reizi dienā + FS N=354§	**RAL 400 mg divas reizes dienā + FS N=361§**
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	71%	64%
Koriģēta atšķirība starp ārstēšanas grupām ‡	7,4% (95% TI: 0,7%, 14,2%)	
Nav virusoloģiskas atbildreakcijas	20%	28%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml atkarībā no sākotnējiem kovariātu raksturlielumiem		
Sākotnējā vīrusu slodze (kopijas/ml)		
≤50 000 kopijas/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 kopijas/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Sākotnējais CD4+ daudzums (šūnas/ mm^3)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
no 50 līdz <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
no 200 līdz <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Fona shēma		
Genotipiskā jutīguma indeksa vērtība * <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotipiskā jutīguma indeksa vērtība* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV lietošana fona shēmā		
DRV netiek lietots	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV tiek lietots primāru PI mutāciju gadījumā	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV tiek lietots, kad nav primāru PI mutāciju	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Dzimums		
Vīrietis	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Sieviete	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rase		
Baltā	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afroamerikāņu/afrikāņu izcelsme/cita	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vecums (gadi)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV apakštips		
B celms	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C celms	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Cits†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Vidējais CD4+ T šūnu daudzuma pieaugums (šūnas/mm^3)	162	153

‡ Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.
§ Vienā pētījuma centrā 4 pētāmās personas tika izslēgtas no efektivitātes analīzes datu viengabalainības dēļ
*Genotipiskā jutīguma indeksa vērtība (*Genotypic Susceptibility Score*, GSS) tika definēta kā kopējais ART skaits FS, pret ko pētījuma sākumā bija jutīgs pētāmās personas vīrusa izolāts, saskaņā ar genotipisko rezistences testu rezultātiem.
†Citi celmi: komplekss (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), visi pārējie <10.

Pētījumā SAILING virusoloģiskais nomākums (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml) 48. nedēļā Tivicay grupā (71%) bija statistiski nozīmīgi labāks nekā raltegravīra grupā (64%; p=0,03).

Tivicay grupā (4/354, 1%) salīdzinājumā ar raltegravīra grupu (17/361, 5%) statistiski mazākam skaitam pētāmo personu terapija bija neveiksmīga ārstēšanas laikā radušās integrāzes rezistences dēļ (p=0,003) (sīkāku informāciju skatīt iepriekš sadaļā "Rezistence *in vivo*".

Pacienti, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšējā terapija, kas ietvēra integrāzes inhibitoru (un rezistence pret integrāzes grupas zālēm)
Daudzcentru, atklātā, vienas grupas pētījumā VIKING-3 (ING112574) ar HIV-1 inficēti pieaugušie, kuri bija saņēmuši ART un pieredzējuši virusoloģisku neveiksmi, un kuriem tobrīd vai agrāk bija pierādīta rezistence pret raltegravīru un/vai elvitegravīru, saņēma Tivicay 50 mg divas reizes dienā, 7 dienas vienlaicīgi ar tābrīža neveiksmīgo fona shēmu, bet no 8. dienas – vienlaicīgi ar optimizētu ART bāzi. Pētījumā tika iesaistīti 183 pacienti, 133 ar rezistenci pret INI atlases laikā un 50 ar tikai agrāk (bet ne atlases laikā) iegūtiem pierādījumiem par rezistenci. 98 no 183 pacientiem daļa no tābrīža neveiksmīgās shēmas bija raltegravīrs/elvitegravīrs (pārējiem tie bija daļa no neveiksmīgās iepriekšējās terapijas). Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 48 gadi, 23% bija sievietes, 29% piederēja citai, nevis baltajai rasei, un 20% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija. Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna bija 140 šūnas/mm^3, iepriekšējās ART ilguma mediāna bija 14 gadi, un 56% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas. Pētāmajām personām pētījuma sākumā bija rezistence pret vairāku ART grupu līdzekļiem: 79% bija ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, un 71% ≥2 PI būtiskas mutācijas; 62% bija ne-R5 vīruss.

Vidējās HIV RNS izmaiņas 8. dienā (primārais mērķa kritērijs) bija -1,4log$_{10}$ kopijas/ml (95% TI no -1,3 līdz -1,5log$_{10}$, p<0,001). Atbildreakcija bija saistīta ar sākotnējo INI mutāciju statusu, kā parādīts 9. tabulā.

9. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija (8. dienā) pēc 7 dienas ilgas funkcionālas monoterapijas pacientiem, kuriem daļa no tābrīža neveiksmīgās shēmas ir RAL/EVG, VIKING 3

Sākotnējie raksturlielumi	**Dolutegravīrs 50 mg divas reizes dienā N=88***		
	N	Vid. (SN) HIV-1 RNS kopiju skaits ml, log$_{10}$	Mediāna
Pētījuma sākumā atvasinātā grupa ar IN mutācijām un turpinātu RAL/EVG			
Cita primāra mutācija, izņemot Q148H/K/R[a]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundāra mutācija[b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 sekundāras mutācijas[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*No 98, kuri lietoja RAL/EVG kā tā brīža neveiksmīgās shēmas daļu, 88 bija sākotnēji nosakāmas primāras INI mutācijas un plazmas HIV-1 RNS iznākums vērtēšanai 8. dienā [a] Ietvertas primārās IN rezistences mutācijas N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q [b] Sekundārās mutācijas no G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Pacientiem, kuriem pētījuma sākumā primāras mutācijas nebija konstatētas (N=60) (t.i., kuriem RAL/EVG nebija daļa no neveiksmīgās tā brīža shēmas), vīrusu slodzes samazinājums 8. dienā bija 1,63 log$_{10}$.

Pēc funkcionālas monoterapijas pētāmajām personām bija iespēja atkārtoti optimizēt fona shēmu, kad tas bija iespējams. Kopējais atbildreakcijas biežums līdz 24. terapijas nedēļai – 69% (126/183) – kopumā saglabājās visas 48. nedēļas 116/183 (63%) pacientiem ar HIV-1 RNS <50 kopijas/ml (ITT-E, *Snapshot* algoritms). Izslēdzot pacientus, kuri pārtrauca terapiju neefektivitātes dēļ, kā arī pacientus ar nozīmīgiem protokola pārkāpumiem (nepareiza dolutegravīra devu lietošana, aizliegtu zāļu vienlaicīga lietošana) – tā sauktajā " Virusoloģiskā iznākuma (VI) populācijā" attiecīgais atbildreakcijas biežums bija 75% (120/161, 24. nedēļa) un 69% (111/160, 48. nedēļa).

Ja sākotnēji bija mutācija Q148, atbildreakcija bija sliktāka, it īpaši tad, ja vienlaicīgi bija ≥2 sekundāras mutācijas, 10. tabula. Vispārējā jutīguma indeksa (VJI) vērtība optimizētajai fona shēmai (OFS) nebija saistīta ar atbildreakciju 24. nedēļā, kā arī ar atbildreakciju 48. nedēļā.

10. tabula. Atbildreakcija atkarībā no sākotnējiem rezistences rādītājiem, VI populācija VIKING-3 (HIV-1 RNS <50 k/ml, *Snapshot* algoritms)

	24. nedēļa (N = 161)					48. nedēļa (N = 160)
Atvasinātā IN mutāciju grupa	**VJI=0**	**VJI=1**	**VJI=2**	**VJI>2**	**Kopā**	**Kopā**
Nav primāru IN mutāciju[1]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Cita primāra mutācija, izņemot Q148H/K/R[2]	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundāra mutācija[3]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 sekundāras mutācijas [3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

[1] Tikai vēsturiski vai fenotipiski pierādījumi par rezistenci pret INI.
[2] N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
VJI: kombinēta genotipiskā un fenotipiskā rezistence (*Monogram Biosciences Net Assessment*)

CD4+ T šūnu skaita izmaiņu mediāna, salīdzinot sākotnējos rādītājus ar iegūtajiem datiem, pētījumā VIKING-3 24. nedēļā bija 61 šūna/mm^3 un 48. nedēļā - 110 šūnas/mm^3.

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā pētījumā VIKING-4 (ING116529) 30 HIV-1 inficēti, ART saņēmuši pieaugušie ar pētījuma sākumā konstatējamu genotipisko rezistenci pret INI tika nejaušināti, lai saņemtu vai nu dolutegravīru 50 mg divas reizes dienā, vai placebo, kurus 7 dienas lietoja vienlaicīgi ar neveiksmīgo tā brīža shēmu, pēc tam pārejot uz nemaskēto fāzi, kurā visas pētāmās personas saņēma dolutegravīru. Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 49 gadi, 20% bija sievietes, 58% nepiederēja baltajai rasei un 23% vienlaicīgi bija B un/vai C hepatīta infekcija. Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna bija 160 šūnu/mm^3, iepriekšējas ART ilguma mediāna bija 13 gadi un 63% piederēja pie C kategorijas pēc CDC klasifikācijas. Pētāmajām personām pētījuma sākumā bija konstatējama rezistence pret vairākām ART grupām: 80% bija ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI un 67% ≥2 PI būtiskas mutācijas; 83% bija ne-R5 vīruss. Sešpadsmit no 30 pētāmajām personām (53%) pētījuma sākumā bija Q148 vīruss. Primārais mērķa kritērijs 8. dienā liecināja, ka dolutegravīrs 50 mg divas reizes dienā ir pārāks par placebo: koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām, vērtējot HIV-1 RNS daudzuma plazmā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bija -1,2 $\log_{10}$ kopijas/ml (95% TI -1,5 - -0,8$\log_{10}$ kopijas/ml, p<0,001). Dati par reakciju 8. dienā šajā ar placebo kontrolētajā pētījumā pilnībā atbilda novērojumiem pētījumā VIKING-3 (kas nebija kontrolēts ar placebo), un tas attiecās arī uz sākotnējām integrāzes rezistences kategorijām. Četrdesmit astotajā nedēļā 12/30 pētāmajām personām (40%) HIV-1 RNS kopiju skaits/ml bija <50 (ITT-E, *Snapshot* algoritms).

Kombinētajā VIKING-3 un VIKING-4 analīzē (n=186, VO populācija) tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV RNS kopiju skaits/ml 48. nedēļā bija <50, bija 123/186 (66%). Apakšgrupā bez Q148 mutācijām tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV RNS kopiju skaits/ml 48. nedēļā bija <50, bija 96/126 (76%), Q148+1 sekundāras mutācijas apakšgrupā — 22/41 (54%), bet Q148+≥2 sekundāru mutāciju apakšgrupā — 5/19 (26%).

Pediatriskā populācija

Vēl arvien noritošā, 48 nedēļas ilgā, daudzcentru, nemaskētā I/II fāzes pētījumā (P1093/ING112578) ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem tika noteikti dolutegravīra apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu farmakokinētiskie raksturlielumi, drošums, panesamība un efektivitāte, zāles lietojot vienu reizi dienā, kombinēto shēmu sastāvā; vairums šī pētījuma dalībnieku iepriekš jau bija saņēmuši terapiju.

Efektivitātes rezultāti (11. tabula) ietver datus par pacientiem, kuri saņēma ieteicamo reizi dienā lietojamu devu apvalkoto tablešu vai disperģējamo tablešu formā.

11. tabula. Pretvīrusu un imunoloģiskā aktivitāte pediatriskiem pacientiem laikā līdz 24. un 48. nedēļai

	24. nedēļa N=75		**48. nedēļa N=66**	
	n/N	**% (95 % TI)**	**n/N**	**% (95 % TI)**
To pacientu īpatsvars, kuriem HIV RNS līmenis bija <50 kopijas/ml[a, b]	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
To pacientu īpatsvars, kuriem HIV RNS līmenis bija < 400 kopijas/ml[b]	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediāna (n)	**(Q1; Q3)**	**Mediāna (n)**	**(Q1; Q3)**
CD4+ šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (šūnas/mm^3)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
CD4+ šūnu skaita procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3 – attiecīgi pirmā un trešā kvartīle.

[a] Šajā analīzē HIV-1 RNS noteikšanā iegūts rezultāts <200 kopijas/ml, izmantojot *LLOD* 200 kopijas/ml, tika cenzēts par > 50 kopijas/ml.

[b] Analīzē tika izmantots *Snapshot* algoritms.

To pacientu grupā, kuriem bija iestājusies virusoloģiska neveiksme, 5/36 dalībniekiem tika konstatēta integrāzes inhibitora substitūcija G118R. Četriem no šiem pieciem pētījuma dalībniekiem bija vēl viena ar integrāzi saistīta substitūcija: L74M, E138E/K; E92E/Q un T66I. Četriem no 5 pieciem dalībniekiem ar ārstēšanas laikā radušos G118R bija pieejami dati par fenotipu. Dolutegravīra vērtību kārtu izmaiņas (*fold change*, FC) salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu šiem četriem pacientiem bija no 6 līdz 25 kārtām.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Tivicay ar HIV inficētiem pediatriskajiem pacientiem no 4 nedēļu līdz 6 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Dati par dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas divu zāļu shēmas veidā lietošanu bērniem nav pieejami.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dolutegravīra farmakokinētika veselām un ar HIV inficētām personām ir līdzīga. Dolutegravīra FK mainīgums ir zems līdz vidējs. I fāzes pētījumos ar veseliem indivīdiem AUC un C_{max} CVb% starp indivīdiem bija robežās no ~20 līdz 40%, bet Cτ starp pētījumiem bija no 30 līdz 65%. Dolutegravīra FK mainīgums starp personām, kuras bija inficētas ar HIV, bija lielāks nekā starp veseliem indivīdiem. Mainīgums vienai personai (CVw%) ir mazāks nekā mainīgums starp personām.

Apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu biopieejamība atšķiras. Disperģējamo tablešu relatīvā biopieejamība ir aptuveni 1,6 reizes lielāka par apvalkoto tablešu biopieejamību. Tādēļ ekspozīcija pēc 50 mg dolutegravīra devas, kas lietota apvalkotās(-o) tabletes(-šu) formā, būs līdzīga ekspozīcijai pēc 30 mg dolutegravīra devas, kas lietota sešu 5 mg disperģējamo tablešu formā. Savukārt ekspozīcija pēc 40 mg dolutegravīra devas, kas lietota četru 10 mg apvalkoto tablešu formā, būs līdzīga ekspozīcijai pēc 25 mg dolutegravīra devas, kas lietota piecu 5 mg disperģējamo tablešu formā.

Uzsūkšanās

Dolutegravīrs pēc perorālas lietošanas ātri uzsūcas: apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu zāļu formām T_{max} mediāna ir 1 līdz 3 stundas pēc zāļu devas lietošanas.

Uzturs palielināja dolutegravīra uzsūkšanās apjomu un palēninājа uzsūkšanās ātrumu. Dolutegravīra biopieejamība ir atkarīga no maltītes satura: maltīte ar zemu, vidēju vai augstu tauku saturu palielināja dolutegravīra apvalkotajās tabletēs $AUC_{(0-\infty)}$ attiecīgi par 33%, 41% un 66%, paaugstināja C_{max} attiecīgi par 46%, 52% un 67% un paildzināja T_{max} no 2 stundām tukšā dūšā līdz attiecīgi 3, 4 un 5 stundām. Šis pieaugums varētu būt klīniski nozīmīgs, ja ir noteikta veida rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem. Tādēļ pacientiem, kuriem ir HIV infekcija ar rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem, Tivicay ieteicams lietot ēdienreižu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dolutegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais izkliedes tilpums ar HIV inficētiem pacientiem ir no 17 līdz 20 l. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Kopējās ar zālēm saistītās radioaktivitātes koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnām. Nesaistītā dolutegravīra frakcija plazmā pieaug, ja ir zema albumīnu koncentrācija serumā (<35 g/l), kā novērots personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Dolutegravīrs ir konstatējams cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). 13 iepriekš neārstētām pētāmajām personām, kurām lietoja stabilu dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna shēmu, dolutegravīra koncentrācija CSŠ bija aptuveni 18 ng/ml (līdzīgi nesaistītajai koncentrācijai plazmā un virs IC50).

Dolutegravīrs ir konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānu sistēmā. AUC cervikovaginālajā šķidrumā, dzemdes kakla audos un maksts audos bija 6-10% no atbilstošās zāļu koncentrācijas līdzsvara stāvoklī plazmā. AUC spermā bija 7%, bet taisnās zarnas audos – 17% no koncentrācijas plazmā līdzsvara fāzē.

Biotransformācija

Dolutegravīrs galvenokārt tiek metabolizēts glikuronidācijas ceļā ar UGT1A1 starpniecību, un tikai nedaudz – ar CYP3A starpniecību. Dolutegravīrs ir dominējošais plazmā cirkulējošais savienojums; neizmainītas aktīvas vielas izvade caur nierēm ir neliela (< 1% no devas). Piecdesmit trīs procenti no kopējās perorālās devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar fēcēm. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai daļu no tā veido neabsorbētā aktīvā viela vai glikuronīda konjugāta izvade caur žultsceļiem, kas zarnu lūmenā var šķelties tālāk, veidojot sākotnējo savienojumu. Trīsdesmit divi procenti no kopējās perorāli uzņemtās devas tiek izvadīti ar urīnu dolutegravīra glikuronīda ētera (18,9% no kopējās devas), N-dealkilācijas metabolīta (3,6% no kopējās devas) un benziloglekļa oksidācijas metabolīta (3,0% no kopējās devas) formā.

Zāļu mijiedarbība

In vitro konstatēts, ka dolutegravīram nepiemīt tieša ietekme vai ka tas vāji inhibē (IC50>50 µM) citohroma P_{450} (CYP) enzīmus 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzi (UGT)1A1 vai UGT2B7, vai Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 vai MRP4 transportētājus. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir galveno enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs nebija cilvēka OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts.

Eliminācija

Dolutegravīra terminālais eliminācijas pusperiods ir ~14 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ar HIV inficētiem pacientiem ir aptuveni 1 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Dolutegravīra farmakokinētikas linearitāte ir atkarīga no devas un zāļu formas. Pēc apvalkoto tablešu formas perorālas lietošanas dolutegravīra farmakokinētika kopumā ir nelineāra, ar mazāk nekā devai proporcionālu plazmas ekspozīcijas pieaugumu no 2 līdz 100 mg; tomēr no 25 līdz 50 mg apvalkoto tablešu formā lietota dolutegravīra ekspozīcijas pieaugums šķiet proporcionāls devai. Ar 50 mg apvalkoto tableti divas reizes dienā ekspozīcija 24 stundu laikā bija aptuveni divas reizes lielāka, salīdzinot ar 50 mg apvalkoto tableti vienu reizi dienā.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība(-s)

Nejaušinātā devu noteikšanas pētījumā HIV-1 inficētām pētāmajām personām, kuras tika ārstētas ar dolutegravīra monoterapiju (ING111521), tika pierādīta strauja un no devas atkarīga pretvīrusu aktivitāte: vidējais HIV-1 RNS daudzuma samazinājums par 2,5 $\log_{10}$ ar 50 mg devu tika konstatēts 11.dienā. Šāda pretvīrusu atbildreakcija 50 mg apvalkoto tablešu grupā saglabājās 3 līdz 4 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

FK/FD modelēšana, izmantojot apkopotus datus no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar integrāzes rezistenci, ļauj domāt, ka devas palielināšana no 50 mg apvalkoto tablešu formā divas reizes dienā līdz 100 mg apvalkoto tablešu formā divas reizes dienā varētu palielināt dolutegravīra efektivitāti pacientiem ar integrāzes rezistenci un ierobežotām ārstēšanas iespējām, kad attīstījusies rezistence pret vairāku grupu zālēm. Tika prognozēts, ka pacientu, kam 24. nedēļā vērojama atbildes reakcija (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml), īpatsvars grupā ar Q148 + ≥2 sekundārām mutācijām G140A/C/S, E138A/K/T, L74I varētu palielināties par 4–18%. Lai gan šie simulācijās iegūtie rezultāti nav apstiprināti klīniskajos pētījumos, šādu lielu devu var apsvērt, ja ir Q148 + ≥2 sekundāras mutācijas G140A/C/S, E138A/K/T, L74I pacientiem ar ierobežotu kopējo ārstēšanas iespēju skaitu, kad ir attīstījusies rezistence pret vairāku grupu zālēm. Nav klīnisko datu par divas reizes dienā apvalkoto tablešu formā lietotas 100 mg devas drošumu vai efektivitāti. Vienlaicīga atazanavīra lietošana būtiski pastiprina dolutegravīra ekspozīciju, un to nedrīkst lietot kombinācijā ar šādu lielu devu, jo nav pierādīts drošums saistībā ar radušos dolutegravīra ekspozīciju.

Īpašas pacientu grupas

Bērni
Vienu reizi dienā lietotu dolutegravīra apvalkoto un disperģējamo tablešu farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem tika pētīta divos vēl arvien noritošos pētījumos (P1093/ING112578 un ODYSSEY/201296). Dati par simulētu ekspozīciju plazmā farmakokinētiskā līdzsvara stāvoklī, dozējot lietošanai reizi dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupām, apkopoti 12. tabulā.

12. tabula. Kopsavilkums par simulētas dolutegravīra FK raksturlielumiem ar HIV-1 inficētiem pediatriskiem pacientiem pēc dolutegravīra devu lietošanas reizi dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupai

Ķermeņa masas grupa (kg)	Dolutegravīra zāļu forma[a]	Vienreiz dienā lietota deva (mg)	FK raksturlielums Ģeometriskā vidējā vērtība (90% TI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
3 līdz <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 līdz <10[b]	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 līdz <10[c]	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 līdz <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 līdz <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 līdz <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 līdz <30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 līdz <35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Vēlamā vērtība: ģeometriskais vidējais (diapazons)				**46 (37-134)**	**995 (697-2260)**

DT – disperģējamā tablete
AT – apvalkotā tablete
a. DTG biopieejamība no dolutegravīra ir ~1,6 reizes lielāka par dolutegravīra biopieejamību no AT.
b. Vecums < 6 mēneši
c. Vecums ⩾ 6 mēneši

Dati par simulētu ekspozīciju plazmā farmakokinētiskā līdzsvara stāvoklī, alternatīvi zāles lietojot divas reizes dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupām, apkopoti 13. tabulā. Atšķirībā no lietošanas vienu reizi dienā, simulēti dati par alternatīvu lietošanu divas reizes dienā klīniskajos pētījumos nav apstiprināti.

13. tabula. Kopsavilkums par simulētas dolutegravīra FK raksturlielumiem ar HIV-1 inficētiem pediatriskiem pacientiem pēc dolutegravīra alternatīvas lietošanas divas reizes dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupai

Ķermeņa masas grupa (kg)	DTG zāļu forma[a]	Vienreiz dienā lietota deva (mg)	FK raksturlielums Ģeometriskā vidējā vērtība (90% TI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-12h (µg*h/ml)	C12h (ng/ml)
6 līdz <10[b]	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 līdz <10c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 līdz <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 līdz <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 līdz <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 līdz <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 līdz <35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT – disperģējamā tablete
AT – apvalkotā tablete
a. DTG biopieejamība no dolutegravīra ir ~1,6 reizes lielāka par dolutegravīra biopieejamību no AT.
b. Vecums < 6 mēneši
c. Vecums ≥ 6 mēneši

Gados vecāki cilvēki
Dolutegravīra populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par pieaugušajiem ar HIV-1 infekciju, liecināja, ka vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dolutegravīra ekspozīciju.

Farmakokinētiskie dati par dolutegravīra lietošanu personām pēc 65 gadu vecuma ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi
Neizmainītas aktīvās vielas renālais klīrenss ir nenozīmīgs dolutegravīra eliminācijas ceļš. Ir veikts pētījums par dolutegravīra farmakokinētiku personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min) un atbilstošiem veseliem kontroles grupas indivīdiem. Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem dolutegravīra ekspozīcija bija aptuveni par 40% zemāka. Šāda samazinājuma mehānisms nav zināms. Uzskata, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tivicay lietošana pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi
Dolutegravīra metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Astoņām pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un astoņiem līdzīgiem veseliem pieaugušajiem, kas veidoja kontroles grupu, lietoja vienreizēju 50 mg dolutegravīra apvalkoto tablešu devu. Lai gan kopējā dolutegravīra koncentrācija plazmā bija līdzīga, pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām no kontroles grupas, bija vērojama 1,5 līdz 2 reizes augstāka nesaistītā dolutegravīra ekspozīcija. Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz Tivicay farmakokinētiku nav pētīta.

Zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi
Nav pierādījumu, ka biežāk sastopamie zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi klīniski nozīmīgā apmērā ietekmētu dolutegravīra farmakokinētiku. Metaanalīzē, kurā izmantoja klīniskajos pētījumos no veseliem indivīdiem iegūtos farmakogenomiskos paraugus, pētāmajām personām ar UGT1A1 (n=7) genotipiem, kuri nosaka vāju dolutegravīra metabolismu, bija par 32% mazāks dolutegravīra klīrenss un par 46% lielāks AUC nekā pētāmajām personām, kurām bija ar normālu UGT1A1 metabolismu saistīts genotips (n=41).

Dzimums
Populācijas FK analīzēs, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos datus no IIb un III fāzes pētījumiem ar pieaugušajiem, nekonstatēja klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz dolutegravīra ekspozīciju.

Rase
Populācijas FK analīzēs, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos datus no IIb un III fāzes pētījumiem ar pieaugušajiem, nekonstatēja klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz dolutegravīra ekspozīciju. Dolutegravīra farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas devas lietošanas japāņu izcelsmes pētāmajām personām pētītajos parametros šķita līdzīga kā Rietumu (ASV) izcelsmes pētāmajām personām.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija
Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīgai C hepatīta vīrusa infekcijai nebija klīniski būtiskas ietekmes uz dolutegravīra ekspozīciju. Dati par pētāmajām personām ar vienlaicīgu B hepatīta infekciju ir ierobežoti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dolutegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns *in vitro* testos ar baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām un *in vivo* grauzēju mikrokodolu testā. Dolutegravīrs nebija kancerogēns ilgtermiņa pētījumos ar pelēm un žurkām.

Dolutegravīrs devā līdz 1000 mg/kg dienā, kas bija lielākā pārbaudītā deva (24 reizes pārsniedz klīnisko ekspozīciju cilvēkiem, lietojot 50 mg devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC), neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka dolutegravīrs šķērso placentu.

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām no 6. līdz 17. gestācijas dienai neizraisīja toksicitāti mātītei, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (27 reizes pārsniedz klīnisko ekspozīciju cilvēkiem, lietojot 50 mg devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC).

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsniem trušiem no 6. līdz 18. gestācijas dienai neizraisīja attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (atbilst 0,40 reizēm klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot 50 mg devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC). Trušiem ar devu 1000 mg/kg (atbilst 0,40 reizēm klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot 50 mg devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC) novēroja toksisku ietekmi uz mātīti (samazināta barības uzņemšana, samazināts fēču/urīna daudzums vai to iztrūkums, nomākts ķermeņa masas pieaugums).

Toksicitātes pētījumā jaunām žurkām dolutegravīra lietošana 75 mg/kg dienas devā izraisīja divus nāves gadījumus vecumā pirms zīdīšanas pārtraukšanas. Ārstēšanas periodā pirms zīdīšanas pārtraukšanas šajā grupā bija samazināts ķermeņa masas vidējais pieaugums, un mātītēm šis samazinājums saglabājās visu pētījuma periodu pēc zīdīšanas pārtraukšanas. Dolutegravīra ekspozīcija, lietojot šo devu (atbilstoši AUC), ~17-20 reižu pārsniedza cilvēkiem novēroto, ja sasniegta ieteiktā pediatriskā kopējā iedarbība. Jaunajiem dzīvniekiem netika atklāti jauni mērķa orgāni, salīdzinot ar pieaugušiem dzīvniekiem. Žurku pre/postnatālās attīstības pētījumā novēroja samazinātu augošo mazuļu ķermeņa masu laktācijas periodā, ja tika lietota mātītei toksiska deva (aptuveni 27 reizes pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteikto devu).

Ietekme, kādu rada ilgstoša lielu dolutegravīra devu lietošana katru dienu, ir novērtēta atkārtotu perorālu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām (līdz 26 nedēļām) un pērtiķiem (līdz 38 nedēļām). Primārais dolutegravīra efekts bija gastrointestināla nepanesība vai kairinājums žurkām un pērtiķiem, lietojot devas, kuras veido tādu sistēmisko ekspozīciju, kas aptuveni atbilst attiecīgi 21 un 0,82 reizēm klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot 50 mg devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC. Tā kā uzskata, ka gastrointestinālo (GI) nepanesību nosaka lokāla aktīvās vielas lietošana, mg/kg vai mg/m^2 mērījumi ir atbilstošas drošuma determinantes šādas toksicitātes gadījumā. GI nepanesība pērtiķiem radās, lietojot devu, kas 15 reižu pārsniedza devu cilvēkiem, izsakot mg/kg (par pamatu ņemot cilvēku ar ķermeņa masu 50 kg), un 5 reizes pārsniedza devu cilvēkam, izsakot mg/m^2, ja klīniskā deva ir 50 mg divas reizes dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (*25 mg un 50 mg tabletēm)*

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes

5 gadi.

Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes

4 gadi.

Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes
5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju.

Tivicay 25 mg un50 mg apvalkotās tabletes

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu skrūvējamu polipropilēna vāciņu un ar polietilēna indukcijas karstuma aizzīmogojumu. Pudeles satur 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes

Katrā pudelē ir mitruma saistītājs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 21. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 5 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra disperģējamā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 5 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamā tablete.
Baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar aptuveni 6 mm diametru un iespiedumu "SV H7S" vienā un "5" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tivicay kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēts, lai ārstētu ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) inficētus pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 4 nedēļu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 3 kg.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tivicay drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ar HIV-1 inficēti pacienti, kuriem nav dokumentētas rezistences vai klīniski pamatotu aizdomu par rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem
Ieteicamā dolutegravīra deva ir 30 mg (sešas 5 mg disperģējamās tabletes) perorāli vienu reizi dienā.

Lietojot vienlaicīgi ar dažām citām zālēm (piemēram, ar efavirenzu, nevirapīnu, tipranavīru/ritonavīru vai rifampicīnu), dolutegravīrs šajā populācijā jālieto divas reizes dienā. Lūdzu, skatīt 4.5. apakšpunktu.

Ar HIV-1 inficēti pacienti ar rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem (dokumentēta rezistence vai klīniski pamatotas aizdomas par to)
Ieteicamā dolutegravīra deva ir 30 mg (sešas 5 mg disperģējamās tabletes) divas reizes dienā.

Modeļsistēmu pētījumi ļauj domāt, ka gadījumā, ja ir pierādīta rezistence, kas ietver Q148 + ≥2 sekundāras mutācijas G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (mazāk nekā 2 aktīvās vielas), kuriem ir attīstījusies rezistence pret vairāku grupu zālēm, var apsvērt lielākas devas lietošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieņemot lēmumu par dolutegravīra lietošanu šādiem pacientiem, jābūt informācijai par integrāzes rezistenci (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pusaudži, bērni un zīdaiņi no 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg

Ar HIV-1 inficēti pacienti bez rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem
Ieteicamo dolutegravīra devu nosaka atbilstoši ķermeņa masai un vecumam, un ieteicamās devas norādītas tabulā zemāk (skatīt 1. tabulu un 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteikumi par disperģējamo tablešu devām bērniem

Ķermeņa masa (kg)	Deva
no 3 līdz < 6	5 mg vienu reizi dienā
no 6 līdz < 10 < 6 mēneši ≥ 6 mēneši	 10 mg vienu reizi dienā 15 mg vienu reizi dienā
no 10 līdz < 14	20 mg vienu reizi dienā
no 14 līdz < 20	25 mg vienu reizi dienā
20 vai vairāk	30 mg vienu reizi dienā

Alternatīvi, ja tam tiek dota priekšroka, devu var sadalīt 2 vienādās devās un vienu no tām lietot no rīta, bet otru - vakarā (skatīt 2. tabulu un 5.2. apakšpunktu).

2. tabula. Alternatīvi ieteikumi par disperģējamo tablešu devām bērniem

Ķermeņa masa (kg)	Deva
no 3 līdz < 6	---
no 6 līdz < 10 < 6 mēneši ≥ 6 mēneši	 5 mg divas reizes dienā 10 mg divas reizes dienā
no 10 līdz < 14	10 mg divas reizes dienā
no 14 līdz < 20	15 mg divas reizes dienā
20 vai vairāk	15 mg divas reizes dienā

Ar HIV-1 inficēti pacienti ar rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem
Dati, lai sniegtu ieteikumus par dolutegravīra devu pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem, nav pietiekami.

Apvalkotās tabletes
Pacientiem no 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, kā arī pacientiem, kam apvalkotās tabletes nav piemērotas, Tivicay ir pieejams disperģējamo tablešu formā. Pacientiem no 6 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 14 kg Tivicay ir pieejams apvalkoto tablešu formā. Disperģējamās tabletes var aizvietot ar apvalkotajām tabletēm un otrādi. Taču disperģējamo tablešu un apvalkoto tablešu biopieejamība atšķiras, tādēļ šīs zāļu formas nevar aizstāt, pamatojoties uz aktīvās vielas masas ekvivalenci miligramos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piemēram, ieteicamā deva pieaugušajiem disperģējamo tablešu formā ir 30 mg, bet apvalkoto tablešu formā – 50 mg. Pacientiem, kuri disperģējamās tabletes aizstāj ar apvalkotajām tabletēm vai otrādi, jāievēro konkrētajai zāļu formai specifiskie ieteikumi par dozēšanu.

Izlaistas devas
Ja pacients izlaiž Tivicay devas lietošanu, pacientam jālieto Tivicay, cik drīz vien iespējams, ja vien nākamās devas lietošanas laiks nav tuvāk par 4 stundām. Ja nākamās devas lietošanas laiks ir tuvāk par 4 stundām, pacientam izlaistā deva nav jālieto, bet vienkārši jāatsāk ievērot ierastā zāļu lietošanas shēma.

Gados vecāki cilvēki
Pieejamie dati par dolutegravīra lietošanu pacientiem, kuru vecums ir 65 vai vairāk gadi, ir ierobežoti. Nav pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu vajadzīga citāda deva nekā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30 ml/min, netiek veikta dialīze) deva nav jāpielāgo. Dati par personām, kam veic dialīzi, nav pieejami, bet farmakokinētikas atšķirības šajā populācijā nav paredzamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A vai B kategorija) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C kategorija) nav pieejami, tādēļ dolutagrevīrs šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Dolutegravīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 4 nedēļām vai ar ķermeņa masu līdz 3 kg, līdz šim nav pierādīta. Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu dolutagrevīra devu pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem gadījumā, ja ir rezistence pret integrāzes inhibitoriem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Perorāla lietošana.
Tivicay var lietot neatkarīgi no uztura (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, Tivicay vēlams lietot ēdienreižu laikā, lai palielinātu ekspozīciju (īpaši pacientiem ar Q148 mutācijām) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Disperģējamās tabletes var disperģēt dzeramajā ūdenī vai norīt veselas, uzdzerot ūdeni.

Ūdens daudzums, kas nepieciešams tablešu disperģēšanai, ir atkarīgs no to skaita. Tableti(-es) pirms šķīduma norīšanas ir jādisperģē pilnīgi. Tomēr tabletes nedrīkst košļāt, griezt vai smalcināt. Zāļu deva jālieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Ja pagājušas vairāk nekā 30 minūtes, zāles jāizlej un jāsagatavo jauna zāļu deva. Pilnīga informācija par tabletes disperģēšanu ir sniegta lietošanas instrukcijā (skatīt "Secīgi norādījumi par lietošanu").

Lietojot veselas tabletes, tās jānorij pa vienai, lai samazinātu aizrīšanās risku.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Zāles, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir organiskā katjonu transportētāja 2 (*OCT2*) substrāti, ieskaitot (bet ne tikai) fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns; skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši nozīmīga rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem

Lemjot par dolutegravīra lietošanu gadījumā, ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāņem vērā, ka dolutegravīra aktivitāte pret vīrusu celmiem ar Q148+≥2 sekundārām mutācijām no G140A/C/S, E138A/K/T, L74I ir būtiski ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav skaidrs, cik lielā mērā dolutegravīrs nodrošina papildu efektivitāti gadījumā, kad ir šāda rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar dolutegravīru ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, un tām bija raksturīgi izsitumi, sistēmiskas atrades un — dažkārt — orgānu disfunkcija, ieskaitot smagas aknu reakcijas. Ja rodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā (bet ne tikai) smagi izsitumi vai izsitumi, ko pavada paaugstināts aknu enzīmu līmenis, drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, nogurums, muskuļu vai locītavu sāpes, čulgas, bojājumi mutes dobumā, konjunktivīts, sejas tūska, eozinofilija, angioedēma), dolutegravīra un citu aizdomas rosinošo ārstniecisko līdzekļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ietverot aknu aminotransferāžu un bilirubīna rādītāju kontroli. Ja ārstēšanu ar dolutegravīru vai citām aizdomas rosinošām aktīvām vielām pēc paaugstinātas jutības parādīšanās pārtrauc novēloti, rezultātā var rasties dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*; *CART*) uzsākšanas brīdī bija izteikts imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūniskiem patogēniem, kas var izraisīt nopietnus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasinājumu. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc *CART* uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija. Jebkādi iekaisuma simptomi jānovērtē un, ja nepieciešams, jāsāk ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Dažiem pacientiem ar vienlaikus esošu B un/vai C hepatīta infekciju dolutegravīra terapijas sākumā novērotas paaugstinātas aknu bioķīmisko raksturlielumu vērtības, kas liecina par imūnsistēmas reaktivācijas sindromu. Pacientiem, kuriem vienlaikus ir B un/vai C hepatīta infekcija, ieteicams uzraudzīt aknu bioķīmiskos raksturlielumus. Pacientiem, kuriem vienlaikus ir B hepatīta infekcija, sākot lietot terapiju uz dolutegravīra bāzes, īpaša uzmanība jāpievērš efektīvas B hepatīta terapijas uzsākšanai vai turpināšanai (saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Oportūniskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka dolutegravīrs vai jebkāda cita pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām ir iespējama oportūnisku infekciju un citu HIV infekcijas komplikāciju rašanās. Tādēļ pacientiem jāpaliek stingrā ārstu, kuriem ir pieredze šādu ar HIV saistītu slimību ārstēšanā, uzraudzībā.

Zāļu mijiedarbība

Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāizvairās no faktoriem, kuri mazina dolutegravīra ekspozīciju. Pie tiem pieder lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras mazina dolutegravīra ekspozīciju (piemēram, magniju/ alumīniju saturoši antacīdi, dzelzi un kalciju saturoši uztura bagātinātāji, multivitamīni un inducējoši līdzekļi, etravirīns (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem), tipranavīrs/ ritonavīrs, rifampicīns, divšķautņu asinszāli saturoši līdzekļi un noteikti pretepilepsijas līdzekļi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ēdienreižu laikā Tivicay var lietot vienlaikus ar kalciju, dzelzi vai magniju saturošiem uztura bagātinātājiem vai multivitamīniem. Ja Tivicay tiek lietots tukšā dūšā, kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus ieteicams lietot divas stundas pēc vai sešas stundas pirms Tivicay lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dolutegravīrs palielināja metformīna koncentrāciju. Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutegravīra lietošana vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli (skatīt 4.5. apakšpunktu). Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, tādēļ vienlaicīgas dolutegravīra terapijas laikā ir svarīgi uzraudzīt nieru darbību. Šī kombinācija pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības

traucējumiem (3a stadija, kreatinīna klīrenss [KrKl] 45–59 ml/min), var palielināt laktacidozes risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Stingri jāapsver metformīna devas samazināšana.

Osteonekroze

Lai gan etioloģiju uzskata par multifaktoriālu (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, bifosfonātus, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, palielinātu ķermeņa masas indeksu), ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pēc ilgstošas *CART* lietošanas. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai apgrūtinātas kustības, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Lamivudīns un dolutegravīrs

Divu zāļu shēma – dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes vienu reizi dienā kopā ar 300 mg lamivudīna vienu reizi dienā - vērtēta divos plašos nejaušinātos un maskētos pētījumos GEMINI-1 un GEMINI-2 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šī shēma HIV-1 infekcijas ārstēšanai piemērota tikai tad, kad nav dokumentētas rezistences vai aizdomu par rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu.

Palīgvielas

Tivicay satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu līdzekļu ietekme uz dolutegravīra farmakokinētiku

Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāizvairās no visiem faktoriem, kuri mazina dolutegravīra ekspozīciju.

Dolutegravīrs tiek eliminēts galvenokārt ar UGT1A1 metabolisma starpniecību. Dolutegravīrs ir arī UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp un BCRP substrāts, tādēļ zāles, kuras inducē minētos enzīmus, var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā un mazināt dolutegravīra terapeitisko iedarbību (skatīt 3. tabulu). Dolutegravīra un citu zāļu, kuras inhibē šos enzīmus, vienlaicīga lietošana var paaugstināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā (skatīt 3. tabulu).

Noteikti antacīdi samazina dolutegravīra uzsūkšanos (skatīt 3. tabulu).

Dolutegravīra ietekme uz citu līdzekļu farmakokinētiku

In vivo dolutegravīrs neietekmēja CYP3A4 substrātu midazolāmu. Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir būtisku enzīmu vai transportētāju, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

In vitro dolutegravīrs inhibēja 2. organisko katjonu transportētāju (OCT2) nierēs un vairāku zāļu un toksīnu izvades transportētāju (MATE) 1. *In vivo* pacientiem novēroja kreatinīna klīrensa (sekretorā frakcija ir atkarīga no OCT2 un MATE-1 transporta) samazinājumu par 10–14%. *In vivo* dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuru izvade ir atkarīga no OCT2 un/vai MATE-1 (piemēram, fampridīns [zināms arī kā dalfampridīns], metformīns) (skatīt 3. tabulu).

In vitro dolutegravīrs inhibēja transportētājus, kas nosaka nonākšanu nierēs – organiskos anjonu transportētājus (OAT1 un OAT3). Ņemot vērā ietekmes neesamību uz OAT substrāta tenofovīra farmakokinētiku *in vivo,* OAT1 inhibīcija *in vivo* ir maz ticama. OAT3 inhibīcija *in vivo* nav pētīta. Dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu, kuru izvade ir atkarīga no OAT3, koncentrāciju plazmā.

3. tabulā sniegts pārskats par pierādīto vai teorētiski iespējamo mijiedarbību ar noteiktiem pretretrovīrusu līdzekļiem un ne-pretretrovīrusu zālēm.

Mijiedarbības tabula
3. tabulā ir sniegta informācija par mijiedarbību starp dolutegravīru un vienlaicīgi lietotām zālēm (pieaugums ir apzīmēts ar "↑", samazinājums — ar "↓", izmaiņu neesamība — ar "↔", laukums zem koncentrācijas un laika līknes — ar "AUC", maksimālā novērotā koncentrācija — ar "Cmax", koncentrācija dozēšanas intervāla beigās — ar "Cτ").

3. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	**Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)**	**Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu**
HIV-1 pretvīrusu līdzekļi		
Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori		
Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirīns ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem pazemināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar etravirīnu bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem dolutegravīru nedrīkst lietot vienlaicīgi ar etravirīnu, ja vien vienlaicīgi netiek lietots atazanavīrs/ritonavīrs, darunavīrs/ritonavīrs vai lopinavīrs/ritonavīrs (skatīt tālāk tabulā).
Lopinavīrs/ritonavīrs + etravirīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs/ritonavīrs + etravirīns	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Deva nav jāpielāgo.

Efavirenzs	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenzs ↔ (vēsturiskas kontroles) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar efavirenzu, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāapsver alternatīvas kombinācijas, kas neietver efavirenzu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nevirapīns	Dolutegravīrs↓ (Nav pētīts, inducēšanas dēļ paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar efavirenzu)	Lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāapsver alternatīvas kombinācijas, kas neietver nevirapīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Dolutegravīrs↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirīns ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori		
Tenofovīrs	Dolutegravīrs↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovīrs ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs	Dolutegravīrs↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavīrs ↔ (vēsturiskas kontroles) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu trūkuma dēļ, lietojot kombinācijā ar atazanavīru, Tivicay deva nedrīkst pārsniegt 30 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Atazanavīrs/ritonavīrs	Dolutegravīrs↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu trūkuma dēļ, lietojot kombinācijā ar atazanavīru, Tivicay deva nedrīkst pārsniegt 30 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Tipranavīrs/ritonavīrs (TPV+RTV)	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, no šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs (FPV+RTV)	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Ja nav rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem, deva nav jāpielāgo. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, jāapsver alternatīvas kombinācijas, kas neietver fosamprenavīru/ritonavīru.
Darunavīrs/ritonavīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Lopinavīrs/ritonavīrs	Dolutegravīrs↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citi pretvīrusu līdzekļi		
Daklatasvīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daklatasvīrs ↔	Daklatasvīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas dolutegravīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Dolutegravīrs neizraisīja daklatasvīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Citi līdzekļi		
Kālija kanāla bloķētājs		
Fampridīns (pazīstams arī kā dalfampridīns)	Fampridīns ↑	Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus paaugstinātas fampridīna koncentrācijas dēļ plazmā, nomācot OCT2 transportētāju; vienlaicīga lietošana nav pētīta. Fampridīna lietošana vienlaicīgi ar dolutegravīru ir kontrindicēta.
Pretkrampju līdzekļi		

Karbamazepīns	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Lietojot vienlaicīgi ar karbamazepīnu, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem, kad tas ir iespējams, karbamazepīna vietā jālieto citas zāles.
Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls	Dolutegravīrs↓ (Nav pētīts; paredzams samazinājums UGT1A1 un CYP3A enzīmu inducēšanas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Lietojot vienlaicīgi ar šiem metabolisma induktoriem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem, kad tas ir iespējams, jālieto citas kombinācijas, kas nesatur šos metabolisma induktorus.
Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Dolutegravīrs↔ (Nav pētīts)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem, izteikts pieaugums nav paredzams.

Augu valsts līdzekļi		
Divšķautņu asinszāle	Dolutegravīrs↓ (Nav pētīts; paredzams samazinājums UGT1A1 un CYP3A enzīmu inducēšanas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Lietojot vienlaicīgi ar divšķautņu asinszāli saturošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Pret INI rezistentiem pacientiem, kad tas ir iespējams, jālieto citas kombinācijas, kas nesatur divšķautņu asinszāli.
Antacīdi un uztura bagātinātāji		
Magniju/ alumīniju saturoši antacīdi	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Magniju/ alumīniju saturoši antacīdi jālieto ar pietiekamu laika atstarpi no dolutegravīra lietošanas (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms).
Uztura bagātinātāji ar kalciju (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	– Ēdienreižu laikā Tivicay var lietot vienlaikus ar kalciju, dzelzi vai magniju saturošiem uztura bagātinātājiem vai multivitamīniem. – Ja Tivicay lieto tukšā dūšā, minētie uztura bagātinātāji jālieto vismaz divas stundas pēc vai sešas stundas pirms Tivicay lietošanas. Norādītā dolutegravīra iedarbības vājināšanās ir novērota pēc vienlaicīgas dolutegravīra un šo uztura bagātinātāju lietošanas tukšā dūšā. Kad šīs zāles kopā ar kalcija vai dzelzs uztura bagātinātājiem ir lietotas pēc ēšanas, to iedarbības pārmaiņas ir modificējusi uztura ietekme, tādēļ dolutegravīra iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērojama pēc tā lietošanas tukšā dūšā.
Uztura bagātinātāji ar dzelzi (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	
Multivitamīni, kas satur kalciju, dzelzi un magniju (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs↓ AUC ↓33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	
Kortikosteroīdi		
Prednizons	Dolutegravīrs↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pretdiabēta līdzekļi		
Metformīns	Metformīns↑ Lietojot vienlaikus ar dolutegravīra 50 mg apvalkotajām tabletēm vienu reizi dienā, metformīna AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Lietojot vienlaikus ar dolutegravīra 50 mg apvalkotajām tabletēm divas reizes dienā, metformīna AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutegravīra lietošana vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli. Attiecībā uz pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, vienlaicīgas dolutegravīra lietošanas laikā jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, jo pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, palielinātas metformīna koncentrācijas dēļ ir lielāks laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifampicīns	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar rifampicīnu, ja nav rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušajiem ir jālieto divas reizes dienā. Pediatriskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātā vienreiz dienā lietojamā deva jālieto divas reizes dienā. Ja ir rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem, no šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rifabutīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi		
Etinilestradiols (EE) un norelgestromins (NGMN)	Dolutegravīrs ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravīram netika konstatēta farmakodinamiska ietekme uz luteinizējošo hormonu (LH), folikulstimulējošo hormonu (FSH) un progesteronu. Lietojot vienlaicīgi ar dolutegravīru, perorālo kontraceptīvo līdzekļu deva nav jāpielāgo.
Pretsāpju līdzekļi		
Metadons	Dolutegravīrs ↔ Metadons ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Neviena līdzekļa deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ja tas ir klīniski nepieciešams, Tivicay var lietot grūtniecības laikā.

Plaši par grūtniecēm iegūti dati (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu pēc šo zāļu lietošanas) neliecina par iedzimtu patoloģiju vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Divos Botsvānā (Tsepamo) un Svatini notikušos plašos novērošanas pētījumos par dzemdību iznākumiem (vairāk nekā 14 000 grūtniecību iznākumiem) iegūtie rezultāti un dati no citiem avotiem neliecina par palielinātu dolutegravīra iedarbības radītu nervu caurulītes defektu risku.

Nervu caurulītes defektu sastopamība vispārējā populācijā ir 0,5–1 gadījums starp 1000 dzīvi dzimušiem bērniem (0,05–0,1 %).

Tsepamo notikušā pētījuma rezultāti nenorāda uz būtiskām nervu caurulītes defektu sastopamības atšķirībām (0,11%) zīdaiņiem, kuru mātes apaugļošanās laikā bija lietojušas dolutegravīru (vairāk nekā 9400 iedarbības gadījumu), salīdzinot ar tiem zīdaiņiem, kuru mātes apaugļošanās laikā bija saņēmušas dolutegravīru nesaturošas pretretrovīrusu līdzekļu shēmas (0,11%) vai kuru mātēm nebija HIV infekcijas (0,07%).

Svatini notikušajā pētījumā ir novērota identiska nervu caurulītes defektu izplatība (0,08%) zīdaiņiem, kuru mātes apaugļošanās laikā bija lietojušas dolutegravīru (bija vairāk nekā 4800 iedarbības gadījumu), un zīdaiņiem, kuru mātēm nebija HIV infekcijas (0,08%).

Analizētie Pretretrovīrusu zāļu ietekmei pakļauto grūtniecību reģistra (*Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) dati par vairāk nekā 1000 grūtniecībām, kuru pirmā trimestra laikā grūtnieces bija ārstētas ar dolutegravīru, nenorāda uz lielāku nozīmīgu iedzimtu defektu risku salīdzinājumā ar fona sastopamību vai sievietēm ar HIV infekciju.

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda nelabvēlīga ietekme uz attīstību, tostarp nervu caurulītes defekti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dolutegravīrs šķērso cilvēka placentu. Grūtniecēm ar HIV dolutegravīra koncentrācijas mediāna augļa nabassaitē bija aptuveni 1,3 reizes lielāka, salīdzinot ar koncentrāciju mātes perifērajā plazmā.

Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem nav pietiekama.

Barošana ar krūti

Dolutegravīrs nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā (pierādīts, ka dolutegravīra koncentrācijas mātes pienā un mātes plazmā attiecības mediāna ir 0,033). Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.
Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Datu par dolutegravīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina, ka dolutegravīrs ietekmētu vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboni dolutegravīra terapijas laikā. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un dolutegravīra nevēlamo blakusparādību spektrs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smagākā nevēlamā blakusparādība, ko novēroja atsevišķam pacientam, bija paaugstinātas jutības reakcija, kas ietvēra izsitumus un smagu ietekmi uz aknām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (13%), caureja (18%) un galvassāpes (13%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskata par vismaz iespējami saistītām ar dolutegravīru, minētas pa organisma sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Retāk	Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)**
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
	Bieži	Patoloģiski sapņi
	Bieži	Depresija
	Bieži	Trauksme
	Retāk	Panikas lēkme
	Retāk	Pašnāvības domas,* pašnāvības mēģinājums* *īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē
	Reti	Veikta pašnāvība* *īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Ļoti bieži	Caureja
	Bieži	Vemšana
	Bieži	Meteorisms
	Bieži	Sāpes vēdera augšējā daļā
	Bieži	Sāpes vēderā
	Bieži	Diskomforta sajūta vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis
	Retāk	Hepatīts
	Reti	Akūta aknu mazspēja, paaugstināts bilirubīna līmenis***
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
	Bieži	Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Artralģija
	Retāk	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes (KFK) līmenis, ķermeņa masas pieaugums

**Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums".
***kombinācijā ar paaugstinātu transamināžu līmeni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorisko bioķīmisko vērtību novirzes
Pirmajā dolutegravīra terapijas nedēļā radās paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā, kas saglabājās stabila 48 nedēļas. Pēc 48 nedēļas ilgas ārstēšanas konstatētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 9,96 µmol/l. Kreatinīna koncentrācijas pieaugums dažādu fona shēmu gadījumā bija līdzīgs. Tā kā šīs izmaiņas neatspoguļo glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņas, tās neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija
III fāzes pētījumos bija atļauts iesaistīties pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta infekciju, ja vien sākotnējos aknu ķīmisko parametru noteikšanas testos to vērtības nebija augstākas par 5 reizes pārsniegtām

normas augšējām robežvērtībām (NAR). Kopumā drošuma profils pacientiem, kuriem bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, bija līdzīgs tam, kādu novēroja pacientiem bez vienlaicīgas B vai C hepatīta infekcijas, lai gan visās ārstēšanas grupās to pacientu apakšgrupā, kuriem bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, biežāk tika konstatētas AsAT un AlAT vērtību novirzes. Dažām pētāmajām personām, kurām dolutegravīra terapijas uzsākšanas laikā bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, novēroja paaugstinātas aknu ķīmisko raksturlielumu vērtības, kas atbilda imūnsistēmas reaktivācijas sindromam; jo īpaši to novēroja personām, kurām bija atcelta terapija B hepatīta ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms
Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*CART*) uzsākšanas laikā ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai reziduālām oportūniskām infekcijām. Ir ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi
Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz datiem, kas pieejami par vēl arvien noritošiem pētījumiem P1093 (ING112578) un ODYSSEY (201296), kuros 172 zīdaiņi, bērni un pusaudži (vecumā no 4 nedēļām līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg) vienreiz dienā saņēma ieteicamo devu disperģējamo tablešu vai apvalkoto tablešu formā, pediatriskiem pacientiem nebija nekādu citu nevēlamo blakusparādību veidu, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pašreizējā pieredze par dolutegravīra pārdozēšanu ir ierobežota.

Ierobežota pieredze ar vienreizēju lielāku devu (līdz 250 mg apvalkoto tablešu formā veseliem indivīdiem) lietošanu neatklāja specifiskus simptomus vai pazīmes papildus tām, kas minētas kā nevēlamās blakusparādības.

Turpmākajā ārstēšanā jāvadās pēc klīniskajām indikācijām vai nacionālo toksikoloģijas centru ieteikumiem, ja tādi ir pieejami. Dolutegravīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstīgu uzraudzību, ko piemēro pēc vajadzības. Tā kā dolutegravīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka to varētu būtiskā apjomā izvadīt dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05A J03.

Darbības mehānisms

Dolutegravīrs inhibē HIV integrāzi, saistoties pie integrāzes aktīvās daļas un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārneses etapu, kas ir būtiski svarīgs HIV replikācijas cikla norisei.

Farmakodinamiskā ietekme

Pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrās
Dolutegravīra IC50 vērtība dažādiem laboratorijas celmiem, izmantojot PBMC *(peripheral blood mononuclear cells)*, bija 0,5 nM; izmantojot MT-4 šūnas, tā variēja no 0,7 līdz 2 nM. Līdzīgas IC50 vērtības novērotas arī ar klīniskiem izolātiem, un netika konstatētas būtiskas atšķirības starp apakštipiem; 24 HIV-1 izolātu panelī, kurā ietilpa A, B, C, D, E, F un G celmi, kā arī O grupa, vidējā IC50 vērtība bija 0,2 nM (diapazons 0,02-2,14). Vidējā IC50 vērtība 3 HIV-2 izolātiem bija 0,18 nM (diapazons 0,09-0,61).

Pretvīrusu darbība kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem
In vitro nav konstatēta antagonistiska darbība starp dolutegravīru un citiem pārbaudītajiem pretretrovīrusu līdzekļiem: stavudīnu, abakavīru, efavirenzu, nevirapīnu, lopinavīru, amprenavīru, enfuvirtīdu, maraviroku un raltegravīru. Turklāt netika novērots antagonisms starp dolutegravīru un adefovīru, un ribavirīnam nebija pamanāmas ietekmes uz dolutegravīra aktivitāti.

Ietekme uz cilvēka serumu
100% cilvēka serumā vidējā olbaltumvielu kārtu nobīde bija 75 kārtas, kā rezultātā pēc olbaltumvielām koriģētā IC90 vērtība ir 0,064 µg/ml.

Rezistence

Rezistence in vitro
In vitro rezistences attīstības pētīšanai izmanto pasāžu sēriju. Izmantojot HIV-1 IIIB laboratorijas celmu pasāžā, kuras ilgums pārsniedza 112 dienas, mutācijas radās lēni, ar aizvietošanos pozīcijā S153Y un F, kā rezultātā maksimālās jutīguma kārtu izmaiņas bija 4 (diapazons no 2 līdz 4). Klīniskajos pētījumos ar dolutegravīru ārstētiem pacientiem šīs mutācijas neveidojās. Izmantojot celmu NL432, radās mutācijas E92Q (FC 3) un G193E (arī FC 3). Mutācija E92Q radās pacientiem ar iepriekš bijušu rezistenci pret raltegravīru, kurus pēc tam ārstēja ar dolutegravīru (tās noteiktas kā sekundāras dolutegravīra izraisītas mutācijas).

Turpmākos selekcijas eksperimentos, izmantojot B apakštipa klīniskos izolātus, visiem pieciem izolātiem konstatēja mutāciju R263K (pēc 20 nedēļām un vēlāk). C apakštipa (n=2) un A/G apakštipa izolātos (n=2) integrāzes aizvietošana R263K radās vienam izolātam, bet G118R – diviem izolātiem. Klīniskajā programmā R263K konstatēja diviem pacientiem, kuriem bija veikta ART, bet kuri nebija lietojuši INI, proti, ar B un C apakštipu, taču tas neietekmēja jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. G118R mazina vietas noteiktu mutantu (FC 10) jutīgumu pret dolutegravīru, taču III fāzes programmā pacientiem, kuri lietoja dolutegravīru, to nekonstatēja.

Primārās mutācijas, kas saistītas ar raltegravīru/elvitegravīru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q un T66I), atsevišķu mutāciju veidā neietekmē jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. Eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem minētās mutācijas papildinot ar mutācijām, kas noteiktas par sekundārām ar integrāzes inhibitoriem saistītām mutācijām (raltegravīram/elvitegravīram), jutīgums pret dolutegravīru joprojām palika nemainīgs (FC <2 salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu), izņemot Q148 mutāciju, kad ar noteiktām sekundāro mutāciju kombinācijām novēro 5-10 vai vairāk reižu augstāku FC. Q148 mutāciju (H/R/K)

ietekme tika pārbaudīta arī pasāžu eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem. Pasāžu sērijā ar celmu NL432, sākot ar vietas noteiktiem mutantiem, kam bija N155H vai E92Q, tālāka rezistences selekcija netika novērota (FC vērtība nemainīgi bija ap 1). Turpretī, sākot ar mutantiem, kam bija mutācija Q148H (FC 1), novēroja dažādas sekundāras mutācijas ar sekojošu FC vērtības pieaugumu līdz pat >10.

Klīniski nozīmīga fenotipiska robežvērtība (FC pret savvaļas tipa vīrusu) nav noteikta; labāks iznākuma prognostiskais faktors bija genotipiskā rezistence.

Jutīgumu pret dolutegravīru noteica septiņsimt pieciem pret raltegravīru rezistentiem izolātiem, kas bija izdalīti no pacientiem, kuri bija ārstēti ar raltegravīru. Dolutegravīra FC aptuveni 94% no 705 klīniskajiem izolātiem bija mazāka vai vienāda ar 10.

Rezistence in vivo
Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņēma dolutegravīru + 2 NRTI IIb un III fāzes pētījumos, rezistences veidošanos pret integrāzes vai NRTI klases līdzekļiem nekonstatēja (n=1118, apsekošanas ilgums 48-96 nedēļas). Iepriekš neārstētiem pacientiem (n = 716), kuri līdz pētījumu GEMINI 144. nedēļai saņēma dolutegravīru vienlaicīgi ar lamivudīnu, netika novērota rezistences veidošanās pret integrāzes vai NRTI klases līdzekļiem.

Iepriekš nesekmīgi ārstētiem, bet integrāzes grupas līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem (pētījums SAILING) ar integrāzes inhibitoriem saistītu aizvietošanos novēroja 4 no 354 pacientiem (apsekošanas ilgums 48 nedēļas), kurus ārstēja ar dolutegravīru, ko lietoja kombinācijā ar pētnieka izvēlētu fona shēmu (FS). Divām no šīm četrām pētāmajām personām bija unikāla R263K integrāzes aizvietošana ar maksimālo FC vērtību 1,93, vienam pacientam bija polimorfiska V151V/I integrāzes aizvietošana ar maksimālo FC vērtību 0,92, un vienai pētāmajai personai bija jau iepriekš bijušas integrāzes mutācijas, un viņu atzina par vai nu iepriekš lietojušu integrāzes grupas līdzekļus, vai par inficētu ar vīrusu, kas transmisijas laikā bijis rezistents pret integrāzes grupas līdzekļiem. *In vitro* tika iegūta arī mutācija R263K (skatīt iepriekš).

Rezistences pret integrāzes grupas līdzekļiem klātbūtnē (pētījums VIKING-3) 32 pacientiem ar protokolā definētu virusoloģisku neveiksmi (*protocol defined virological failure*; PDVF) līdz 24. nedēļai un ar sapārotiem genotipiem (visi ārstēti ar dolutegravīra 50 mg devu apvalkoto tablešu formā divas reizes dienā + optimizētiem fona līdzekļiem) radās šādas mutācijas: 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) un N155H (n=1) un E157E/Q (n=1). Ārstēšanas laikā rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem parasti radās pacientiem, kuriem anamnēzē bija mutācija Q148 (sākotnēji vai vēsturiski). Vēl piecām pētāmām personām bija PDVF laika posmā starp 24. un 48. nedēļu, un 2 no šīm 5 pētāmām personām ārstēšanas laikā radās mutācijas. Novērotās mutācijas vai mutāciju kombinācijas, kas radās ārstēšanas laikā, bija L74I (n=1), N155H (n=2).

Pētījumā VIKING-4 vērtēja dolutegravīru (kopā ar optimizētu fona terapiju) pētāmām personām ar primāru genotipisku rezistenci pret INI atlases laikā (30 pētāmo personu). Novērotās mutācijas, kas radās ārstēšanas laikā, atbilda pētījumā VIKING-3 novērotajām mutācijām.

Starp iepriekš nesekmīgi ārstētiem pediatriskiem pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši integrāzes grupas līdzekļus, integrāzes inhibitora aminoskābju substitūcija G118R tika novērota 5/159 pacientiem, kas lietoja dolutegravīru kombinācijā ar pētnieka izvēlētu pamatshēmu. Četriem no šiem pieciem pētījuma dalībniekiem bija šādas, ar integrāzi saistītas papildu substitūcijas: L74M, E138E/K, E92E/Q un T66I. Četriem no 5 dalībniekiem ar ārstēšanas laikā radušos G118R bija pieejami dati par fenotipu. Dolutegravīra vērtību kārtu izmaiņas (*fold change*, FC) salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu šiem četriem pacientiem bija no 6 līdz 25 kārtām

<u>Ietekme uz elektrokardiogrammu</u>

Lietojot devas, kas aptuveni trīs reizes pārsniedza klīnisko devu, būtisku ietekmi uz QTc intervālu nekonstatēja.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstēti pacienti
Dolutegravīra efektivitāte ar HIV inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem ir balstīta uz datu analīzi par 96 nedēļām no diviem nejaušinātiem, starptautiskiem, dubultmaskētiem, ar aktīvu līdzekli kontrolētiem pētījumiem, proti, SPRING-2 (ING113086) un SINGLE (ING114467). To apstiprina 96 nedēļu dati no atklāta, randomizēta pētījuma ar aktīvas terapijas kontrolgrupu – FLAMINGO (ING114915) un papildu dati no SINGLE atklātās fāzes līdz 144 nedēļām. Dolutegravīra un lamivudīna efektivitāti pieaugušajiem pamato dati, kuri iegūti divu 148 nedēļas ilgu identisku nejaušinātu, dubultmaskētu, daudzcentru pētījumu GEMINI-1 (204861) un GEMINI-2 (205543) pirmajās 144 nedēļās.

Pētījumā SPRING-2 822 pieaugušie tika nejaušināti un saņēma vismaz vienu dolutegravīra 50 mg apvalkoto tablešu devu vienu reizi dienā vai raltegravīru (RAL) 400 mg divas reizes dienā, abas zāles lietojot vienlaicīgi ar ABC/3TC vai TDF/FTC. Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 36 gadi, 14% bija sievietes, 15% nepiederēja baltajai rasei, 11% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, un 2% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas, un šie raksturlielumi abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Pētījumā SINGLE 833 pētāmās personas tika nejaušinātas un saņēma vismaz vienu zāļu devu – vai nu dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes vienu reizi dienā vienlaicīgi ar fiksētu devu abakavīra-lamivudīna (Dolutegravīrs + ABC/3TC) vai fiksētu devu efavirenza-tenofovīra-emtricitabīna (EFV/TDF/FTC). Pētījuma sākumā pacientu mediānais vecums bija 35 gadi, 16% bija sievietes, 32% nepiederēja baltajai rasei, 7% bija vienlaicīga C hepatīta infekcija, un 4% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas, un šie raksturlielumi abās grupās bija līdzīgi.

SPRING-2 un SINGLE primārais mērķa kritērijs un citi 48. nedēļas rezultāti (tai skaitā svarīgāko sākotnējo kovariātu rezultāti) ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Atbildreakcija SPRING-2 un SINGLE 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms, <50 kopijas/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravīrs 50 mg vienu reizi dienā + 2 NRTI N=411	**RAL 400 mg divas reizes dienā + 2 NRTI N=411**	**Dolutegravīrs 50 mg + ABC/3TC vienu reizi dienā N=414**	**EFV/TDF/FTC vienu reizi dienā N=419**
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	88%	85%	88%	81%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	2,5% (95% TI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% TI: 2,5%, 12,3%)	
Nav virusoloģiskas atbildreakcijas †	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml atkarībā no sākotnējiem kovariātu raksturlielumiem				
Sākotnējā vīrusu slodze (kop./ml)				
≤100 000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Sākotnējais CD4+ daudzums (šūnas/ mm^3)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
no 200 līdz <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI pamats				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/P	N/P
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/P	N/P
Dzimums				
Vīrietis	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Sieviete	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rase				
Baltā	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 /285 (84%)
Afroamerikāņu/afrikāņu izcelsme/cita	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vecums (gadi)				
<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 izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem	230	230	246‡	187‡

* Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.
† Iekļautas pētāmās personas, kuras pirms 48. nedēļas mainīja FS uz citu grupu vai veica protokolā neatļautas FS izmaiņas efektivitātes trūkuma dēļ (tikai SPRING-2), pētāmās personas, kuras pārtrauca pētījumu pirms 48. nedēļas efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, kā arī pētāmās personas, kurām 48 nedēļu laika logā ir ≥50 kopijas.
‡ Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas veidiem bija statistiski nozīmīga (p<0,001)

SPRING-2 pētījuma 48. nedēļā dolutegravīrs bija līdzvērtīgs raltegravīram, un SINGLE pētījumā dolutegravīrs + ABC/3TC bija pārāks par efavirenzu/TDF/FTC (p=0,003), skatīt 5. tabulā iepriekš. SINGLE pētījumā ar dolutegravīru ārstētiem pacientiem laika mediāna līdz vīrusu nomākumam bija īsāka (28 dienas, salīdzinot ar 84 dienām (p<0,0001, analīze iepriekš noteikta un koriģēta pēc multiplicitātes).

96. nedēļā rezultāti bija līdzīgi kā 48. nedēļā. SPRING-2 pētījumā dolutegravīrs joprojām bija līdzvērtīgs raltegravīram (vīrusu nomākums 81% pacientu, salīdzinot ar 76% pacientu), un CD4 šūnu skaita izmaiņu mediāna attiecīgi 276 un 264 šūnas/mm^3. SINGLE pētījumā dolutegravīrs + ABC/3TC joprojām bija pārāks par EFV/TDF/FTC (vīrusu nomākums 80%, salīdzinot ar 72%, atšķirība starp ārstēšanas grupām 8,0% (2,3,

13,8), p=0,006, un vidējās koriģētās CD4 šūnu skaita izmaiņas attiecīgi 325 un 281 šūna/mm^3. 144 nedēļās SINGLE atklātajā fāzē vīrusu nomākums saglabājās, dolutegravīra + ABC/3TC grupā (71%) tas bija pārāks nekā EFV/TDF/FTC grupā (63%), atšķirība starp ārstēšanas veidiem bija 8,3% (2,0, 14,6)

FLAMINGO pētījumā (ING114915) – atklātā, randomizētā pētījumā ar aktīvu kontrolgrupu – 484 HIV-1 inficēti, pretretrovīrusu līdzekļus iepriekš nesaņēmuši pieaugušie saņēma vai nu vienu dolutegravīra 50 mg apvalkoto tablešu devu vienreiz dienā (n = 242), vai vienu darunavīra/ritonavīra (DRV/r) 800 mg/100 mg devu vienreiz dienā (n = 242), kas abos gadījumos tika lietota vienlaicīgi ar vai nu ABC/3TC, vai TDF/FTC. Sākotnēji pacientu vecuma mediāna bija 34 gadi, 15% bija sievietes, 28% nepiederēja baltajai rasei, 10% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, un 3% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas; šie raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Vīrusu nomākums (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml) 48. nedēļā dolutegravīra grupā (90%) bija pārāks nekā DRV/r grupā (83%). Koriģētā daļas atšķirība un 95% TI bija 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. 96 nedēļās vīrusu nomākums dolutegravīra grupā (80%) bija pārāks nekā DRV/r grupā (68%) (koriģētā atšķirība starp ārstēšanas veidiem [Dolutegravīrs-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% TI: [4,7, 20,2]).

GEMINI-1 (204861) un GEMINI-2 (205543) – identiskos 148 nedēļas ilgos randomizētos, dubultmaskētos pētījumos 1433 pieauguši pacienti ar HIV-1 infekciju, kuri iepriekš nebija ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, tika randomizēti vai nu divu zāļu shēmai – dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes vienlaicīgi ar 300 mg lamivudīna vienu reizi dienā, vai triju zāļu shēmai – dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes vienu reizi dienā vienlaicīgi ar fiksētu TDF/FTC devu. Tika iekļauti pacienti, kuriem atlases laikā HIV-1 RNS koncentrācija bija 1000 līdz ≤ 500 000 kopijas/ml. Saskaņā ar apvienotajiem analīžu datiem pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 33 gadi, 15% bija sievietes, 32% nepiederēja baltajai rasei, 6% bija vienlaicīga C hepatīta infekcija un 9% atbilda 3. stadijai pēc CDC klasifikācijas. Aptuveni trešdaļai pacientu bija HIV infekcija, kas neatbilda B apakštipam, un šie raksturlielumi abās terapijas grupās bija līdzīgi. Kā parādīts 6. tabulā, 48. nedēļā virusoloģiskais nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas grupā nebija sliktāks kā dolutegravīra un TDF/FTC kombinācijas grupā. Apvienoto datu analīzes rezultāti atbilda rezultātiem atsevišķajos pētījumos, kuros tika sasniegts primārais mērķa kritērijs (to pacientu daļas atšķirība, kuriem, pamatojoties uz *Snapshot* algoritmu, 48. nedēļā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija < 50 kopijas/ml). Koriģētā atšķirība bija -2,6% (95% TI: -6,7; 1,5) pētījumā GEMINI-1 un -0,7% (95 % TI: -4,3; 2,9) pētījumā GEMINI-2, kad definētā līdzvērtības robežvērtība bija 10%.

6. tabula. Pētījumos GEMINI-1 un GEMINI-2 saskaņā ar apvienotajiem datiem 48. nedēļā novērotā atbildreakcija (< 50 kopijas/ml, *Snapshot*)

	Dolutegravīrs + 3TC (N=716) n/N (%)	**Dolutegravīrs + TDF/FTC (N=717) n/N (%)**
Visi pacienti	655 / 716 (91)	669 / 717 (93)
	koriģētā atšķ. -1,7% (95% TI -4,4; 1,1)[a]	
Pēc SS HIV-1 RNS		
≤ 100 000 kopijas/ml	526 / 576 (91)	531 / 564 (94)
> 100 000 kopijas/ml	129 / 140 (92)	138 / 153 (90)
Pēc CD4+		
≤ 200 šūnas/mm^3	50 / 63 (79)	51 / 55 (93)
> 200 šūnas/mm^3	605 / 653 (93)	618 / 662 (93)
Pēc HIV-1 apakštipa		
B	424 / 467 (91)	452 / 488 (93)
Ne B	231 / 249 (93)	217 / 229 (95)
Atsitiens līdz 48. nedēļai[b]	6 (< 1)	4 (< 1)
CD4 šūnu sākotnējā skaita izmaiņas 48. nedēļā, šūnas/mm^3	224	217

[a] Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem: HIV-1 RNS plazmā (≤ 100 000 kopijas/ml pret > 100 000 kopijām/ml) un CD4+ šūnu skaita (≤ 200 šūnas/mm^3 pret > 200 šūnām/mm^3).

[b] Apstiprināts HIV-1 RNS līmenis plazmā līdz ≥ 200 kopijām/ml pēc tam, kad iepriekš bijis apstiprināts nomākums līdz < 200 kopijām/ml.

Pēc 96 nedēļām un 144 nedēļām pētījumos GEMINI personu ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml daudzuma (*snapshot*) koriģētās atšķirības starp ārstēšanas veidiem 95% ticamības intervāla apakšējā robeža bija lielāka par vismaz līdzvērtīguma robežu -10% gan individuālos pētījuma rezultātos, gan apvienotajā analīzē, skatīt 7. tabulu.

7. tabula. Pētījumu GEMINI 1 + 2 virusoloģiskie iznākumi (*snapshot* algoritms), 96. un 144. nedēļu apvienotie dati

	GEMINI-1 un GEMINI-2 apvienotie dati*			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	96. nedēļa		144. nedēļa	
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	86%	90%	82%	84%
Atšķirība starp terapijām† (95% ticamības intervāls)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Nav viroloģiskās reakcijas	3%	2%	3%	3%
Cēloņi				
Dati logā, ≥50 kopijas/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Pārtrauca dalību, efektivitātes trūkums	1%	<1%	1%	<1%
Pārtrauca dalību, citi cēloņi, ≥50 kopijas/ml	<1%	<1%	<1%	2%
ART maiņa	<1%	<1%	<1%	<1%
Nav viroloģisko datu 96. nedēļā/144. nedēļā	11%	9%	15%	14%
Cēloņi				
Pārtrauca dalību NN vai nāves dēļ	3%	3%	4%	4%
Pārtrauca dalību citu cēloņu dēļ	8%	5%	11%	9%
Nav novērots	3%	1%	3%	3%
Atsauca piekrišanu	3%	2%	4%	3%
Protokola pārkāpumi	1%	1%	2%	1%
Ārsta lēmums	1%	<1%	2%	1%
Trūkstošie dati logā, pētījumā	0%	<1%	<1%	<1%

DTG=dolutegravīrs
* Apvienoto pētījumu analīzes rezultāti atbilda individuālo pētījumu rezultātiem.
† Balstīts uz CMH stratificētu analīzi, kas koriģēta atbilstoši šādiem sākotnējiem stratifikācijas faktoriem: HIV-1 RNS plazmā (≤100 000 kopijas/ml pret >100 000 kopijām/ml) un CD4+ šūnu skaits (≤ 200 šūnas/mm^3 pret > 200 šūnām/mm^3). Apvienoto pētījumu analīze stratificēta arī atbilstoši pētījumam. Vērtēts, izmantojot līdzvērtīguma robežu 10%.
N = pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā

CD4+ T šūnu skaits līdz 144. nedēļai bija palielinājies vidēji par 302 šūnām/mm^3 dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas grupā un par 300 šūnām/mm^3 dolutegravīra un tenofovīra/emtricitabīna grupā.

Ārstēšanas laikā radusies rezistence iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem terapija ir neveiksmīga
Līdz 96. nedēļai SPRING-2 un FLAMINGO pētījumā un 144 nedēļās SINGLE pētījumā dolutegravīru lietojošās grupās nenovēroja nevienu ārstēšanas laikā radušās primāras rezistences gadījumu pret integrāzes vai NRTI grupas līdzekļiem. Salīdzinājuma terapijas grupās FLAMINGO pētījumā ar darunavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem arī nebija ārstēšanas laikā radušās rezistences gadījumu. SPRING-2 pētījumā četriem pacientiem RAL grupā ārstēšana bija neveiksmīga, rodoties nozīmīgām NRTI mutācijām, un vienam pacientam – rezistences pret raltegravīru dēļ; SINGLE pētījumā sešiem pacientiem EFV/TDF/FTC grupā ārstēšana bija neveiksmīga, rodoties ar rezistenci pret NNRTI saistītām mutācijām, un vienam pacientam radās nozīmīga NRTI mutācija. Līdz pētījumu GEMINI-1 un GEMINI-2 144. nedēļai ne Dolutegravīra+3TC, ne salīdzināmo zāļu (Dolutegravīrs+TDF/FTC) grupā netika novērota pret integrāzes vai NRTI klases zālēm radusies rezistence.

Iepriekš nesekmīgi ārstēti pacienti, kuri nav saņēmuši integrāzes grupas līdzekļus
Starptautiskajā, daudzcentru, dubultmaskētajā pētījumā SAILING (ING111762) tika nejaušināti 719 ar HIV-1 inficēti pieaugušie, kuri bija iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (ART), un viņi saņēma vai nu dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes vienu reizi dienā, vai raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, vienlaicīgi ar pētnieka izraudzītu bāzes shēmu, ko veidoja līdz 2 līdzekļi (tai skaitā vismaz viens pilnībā

aktīvs līdzeklis). Sākotnēji pacientu vecuma mediāna bija 43 gadi, 32% bija sievietes, 50% nepiederēja baltajai rasei, 16% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, un 46% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas. Visiem pacientiem bija rezistence pret vismaz divu ART grupu līdzekļiem, un 50% pētāmo personu pētījuma sākumā bija rezistence pret vismaz 3 ART grupu līdzekļiem.

SAILING 48. nedēļas rezultāti (tai skaitā svarīgāko sākotnējo kovariātu rezultāti) ir parādīti 8. tabulā.

8. tabula. Atbildreakcija SAILING 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms, <50 kopijas/ml)

	Dolutegravīrs 50 mg vienu reizi dienā + FS N=354§	**RAL 400 mg divas reizes dienā + FS N=361§**
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	71%	64%
Koriģēta atšķirība starp ārstēšanas grupām ‡	7,4% (95% TI: 0,7%, 14,2%)	
Nav virusoloģiskas atbildreakcijas	20%	28%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml atkarībā no sākotnējiem kovariātu raksturlielumiem		
Sākotnējā vīrusu slodze (kopijas/ml)		
≤50 000 kopijas/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 kopijas/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Sākotnējais CD4+ daudzums (šūnas/ mm^3)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
no 50 līdz <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
no 200 līdz <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Fona shēma		
Genotipiskā jutīguma indeksa vērtība * <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotipiskā jutīguma indeksa vērtība* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV lietošana fona shēmā		
DRV netiek lietots	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV tiek lietots primāru PI mutāciju gadījumā	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV tiek lietots, kad nav primāru PI mutāciju	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Dzimums		
Vīrietis	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Sieviete	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rase		
Baltā	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afroamerikāņu/afrikāņu izcelsme/cita	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vecums (gadi)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV apakštips		
B celms	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C celms	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Cits†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Vidējais CD4+ T šūnu daudzuma pieaugums (šūnas/mm^3)	162	153

‡ Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.
§ Vienā pētījuma centrā 4 pētāmās personas tika izslēgtas no efektivitātes analīzes datu viengabalainības dēļ
*Genotipiskā jutīguma indeksa vērtība (*Genotypic Susceptibility Score*, GSS) tika definēta kā kopējais ART skaits FS, pret ko pētījuma sākumā bija jutīgs pētāmās personas vīrusa izolāts, saskaņā ar genotipisko rezistences testu rezultātiem.
†Citi celmi: komplekss (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), visi pārējie <10.

Pētījumā SAILING virusoloģiskais nomākums (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml) 48. nedēļā Tivicay grupā (71%) bija statistiski nozīmīgi labāks nekā raltegravīra grupā (64%; p=0,03).

Tivicay grupā (4/354, 1%) salīdzinājumā ar raltegravīra grupu (17/361, 5%) statistiski mazākam skaitam pētāmo personu terapija bija neveiksmīga ārstēšanas laikā radušās integrāzes rezistences dēļ (p=0,003) (sīkāku informāciju skatīt iepriekš sadaļā "Rezistence *in vivo*".

Pacienti, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšējā terapija, kas ietvēra integrāzes inhibitoru (un rezistence pret integrāzes grupas zālēm)
Daudzcentru, atklātā, vienas grupas pētījumā VIKING-3 (ING112574) ar HIV-1 inficēti pieaugušie, kuri bija saņēmuši ART un pieredzējuši virusoloģisku neveiksmi, un kuriem tobrīd vai agrāk bija pierādīta rezistence pret raltegravīru un/vai elvitegravīru, saņēma Tivicay 50 mg devu apvalkoto tablešu formā divas reizes dienā, 7 dienas vienlaicīgi ar tābrīža neveiksmīgo fona shēmu, bet no 8. dienas – vienlaicīgi ar optimizētu ART bāzi. Pētījumā tika iesaistīti 183 pacienti, 133 ar rezistenci pret INI atlases laikā un 50 ar tikai agrāk (bet ne atlases laikā) iegūtiem pierādījumiem par rezistenci. 98 no 183 pacientiem daļa no tābrīža neveiksmīgās shēmas bija raltegravīrs/elvitegravīrs (pārējiem tie bija daļa no neveiksmīgās iepriekšējās terapijas). Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 48 gadi, 23% bija sievietes, 29% piederēja citai, nevis baltajai rasei, un 20% bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija. Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna bija 140 šūnas/mm^3, iepriekšējās ART ilguma mediāna bija 14 gadi, un 56% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas. Pētāmajām personām pētījuma sākumā bija rezistence pret vairāku ART grupu līdzekļiem: 79% bija ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, un 71% ≥2 PI būtiskas mutācijas; 62% bija ne-R5 vīruss.

Vidējās HIV RNS izmaiņas 8. dienā (primārais mērķa kritērijs) bija -1,4$\log_{10}$ kopijas/ml (95% TI no -1,3 līdz -1,5$\log_{10}$, p<0,001). Atbildreakcija bija saistīta ar sākotnējo INI mutāciju statusu, kā parādīts 9. tabulā.

9. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija (8. dienā) pēc 7 dienas ilgas funkcionālas monoterapijas pacientiem, kuriem daļa no tābrīža neveiksmīgās shēmas ir RAL/EVG, VIKING 3

Sākotnējie raksturlielumi	**Dolutegravīrs 50 mg divas reizes dienā N=88***		
	n	Vid. (SN) HIV-1 RNS kopiju skaits ml, $\log_{10}$	Mediāna
Pētījuma sākumā atvasinātā grupa ar IN mutācijām un turpinātu RAL/EVG			
Cita primāra mutācija, izņemot Q148H/K/R[a]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundāra mutācija[b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 sekundāras mutācijas[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

*No 98, kuri lietoja RAL/EVG kā tā brīža neveiksmīgās shēmas daļu, 88 bija sākotnēji nosakāmas primāras INI mutācijas un plazmas HIV-1 RNS iznākums vērtēšanai 8. dienā
[a] Ietvertas primārās IN rezistences mutācijas N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[b] Sekundārās mutācijas no G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Pacientiem, kuriem pētījuma sākumā primāras mutācijas nebija konstatētas (N=60) (t.i., kuriem RAL/EVG nebija daļa no neveiksmīgās tā brīža shēmas), vīrusu slodzes samazinājums 8. dienā bija 1,63 $\log_{10}$.

Pēc funkcionālas monoterapijas pētāmajām personām bija iespēja atkārtoti optimizēt fona shēmu, kad tas bija iespējams. Kopējais atbildreakcijas biežums līdz 24. terapijas nedēļai – 69% (126/183) – kopumā saglabājās visas 48. nedēļas 116/183 (63%) pacientiem ar HIV-1 RNS <50 kopijas/ml (ITT-E, *Snapshot* algoritms). Izslēdzot pacientus, kuri pārtrauca terapiju neefektivitātes dēļ, kā arī pacientus ar nozīmīgiem protokola pārkāpumiem (nepareiza dolutegravīra devu lietošana, aizliegtu zāļu vienlaicīga lietošana) – tā sauktajā " Virusoloģiskā iznākuma (VI) populācijā" attiecīgais atbildreakcijas biežums bija 75% (120/161, 24. nedēļa) un 69% (111/160, 48. nedēļa).

Ja sākotnēji bija mutācija Q148, atbildreakcija bija sliktāka, it īpaši tad, ja vienlaicīgi bija ≥2 sekundāras mutācijas, 10. tabula. Vispārējā jutīguma indeksa (VJI) vērtība optimizētajai fona shēmai (OFS) nebija saistīta ar atbildreakciju 24. nedēļā, kā arī ar atbildreakciju 48. nedēļā.

10. tabula. Atbildreakcija atkarībā no sākotnējiem rezistences rādītājiem, VI populācija VIKING-3 (HIV-1 RNS <50 k/ml, *Snapshot* algoritms)

	24. nedēļa (N = 161)					**48. nedēļa (N = 160)**
Atvasinātā IN mutāciju grupa	**VJI=0**	**VJI=1**	**VJI=2**	**VJI>2**	**Kopā**	**Kopā**
Nav primāru IN mutāciju[1]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Cita primāra mutācija, izņemot Q148H/K/R[2]	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundāra mutācija[3]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 sekundāras mutācijas [3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

[1] Tikai vēsturiski vai fenotipiski pierādījumi par rezistenci pret INI.
[2] N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
VJI: kombinēta genotipiskā un fenotipiskā rezistence (*Monogram Biosciences Net Assessment*)

CD4+ T šūnu skaita izmaiņu mediāna, salīdzinot sākotnējos rādītājus ar iegūtajiem datiem, pētījumā VIKING-3 24. nedēļā bija 61 šūna/mm^3 un 48. nedēļā - 110 šūnas/mm^3.

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā pētījumā VIKING-4 (ING116529) 30 HIV-1 inficēti, ART saņēmuši pieaugušie ar pētījuma sākumā konstatējamu genotipisko rezistenci pret INI tika nejaušināti, lai saņemtu vai nu dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes divas reizes dienā, vai placebo, kurus 7 dienas lietoja vienlaicīgi ar neveiksmīgo tā brīža shēmu, pēc tam pārejot uz nemaskēto fāzi, kurā visas pētāmās personas saņēma dolutegravīru. Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 49 gadi, 20% bija sievietes, 58% nepiederēja baltajai rasei un 23% vienlaicīgi bija B un/vai C hepatīta infekcija. Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna bija 160 šūnu/mm^3, iepriekšējas ART ilguma mediāna bija 13 gadi un 63% piederēja pie C kategorijas pēc CDC klasifikācijas. Pētāmajām personām pētījuma sākumā bija konstatējama rezistence pret vairākām ART grupām: 80% bija ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI un 67% ≥2 PI būtiskas mutācijas; 83% bija ne-R5 vīruss. Sešpadsmit no 30 pētāmajām personām (53%) pētījuma sākumā bija Q148 vīruss. Primārais mērķa kritērijs 8. dienā liecināja, ka dolutegravīra 50 mg apvalkotās tabletes divas reizes dienā ir pārākas par placebo: koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām, vērtējot HIV-1 RNS daudzuma plazmā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bija -1,2 $\log_{10}$ kopijas/ml (95% TI -1,5 - -0,8$\log_{10}$ kopijas/ml, p<0,001). Dati par reakciju 8. dienā šajā ar placebo kontrolētajā pētījumā pilnībā atbilda novērojumiem pētījumā VIKING-3 (kas nebija kontrolēts ar placebo), un tas attiecās arī uz sākotnējām integrāzes rezistences kategorijām. Četrdesmit astotajā nedēļā 12/30 pētāmajām personām (40%) HIV-1 RNS kopiju skaits/ml bija <50 (ITT-E, *Snapshot* algoritms).

Kombinētajā VIKING-3 un VIKING-4 analīzē (n=186, VO populācija) tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV RNS kopiju skaits/ml 48. nedēļā bija <50, bija 123/186 (66%). Apakšgrupā bez Q148 mutācijām tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV RNS kopiju skaits/ml 48. nedēļā bija <50, bija 96/126 (76%), Q148+1 sekundāras mutācijas apakšgrupā — 22/41 (54%), bet Q148+≥2 sekundāru mutāciju apakšgrupā — 5/19 (26%).

Pediatriskā populācija

Vēl arvien noritošā, 48 nedēļas ilgā, daudzcentru, nemaskētā I/II fāzes pētījumā (P1093/ING112578) ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem tika noteikti dolutegravīra farmakokinētiskie raksturlielumi, drošums, panesamība un efektivitāte, zāles lietojot vienu reizi dienā, kombinēto shēmu sastāvā; vairums šī pētījuma dalībnieku iepriekš jau bija saņēmuši terapiju.

Efektivitātes rezultāti (11. tabula) ietver datus par pacientiem, kuri vienu reizi dienā saņēma ieteicamo devu disperģējamo tablešu vai apvalkoto tablešu formā.

11. tabula. Pretvīrusu un imunoloģiskā aktivitāte pediatriskiem pacientiem laikā līdz 24. un 48. nedēļai

	24. nedēļa N=75		**48. nedēļa N=66**	
	n/N	**% (95 % TI)**	**n/N**	**% (95 % TI)**
To pacientu īpatsvars, kuriem HIV RNS līmenis bija <50 kopijas/ml[a, b]	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
To pacientu īpatsvars, kuriem HIV RNS līmenis bija < 400 kopijas/ml[b]	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediāna (n)	**(Q1; Q3)**	**Mediāna (n)**	**(Q1; Q3)**
CD4+ šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (šūnas/mm^3)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
CD4+ šūnu skaita procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3 – attiecīgi pirmā un trešā kvartīle.

[a] Šajā analīzē HIV-1 RNS noteikšanā iegūts rezultāts <200 kopijas/ml, izmantojot *LLOD* 200 kopijas/ml, tika cenzēts par > 50 kopijas/ml.

[b] Analīzē tika izmantots *Snapshot* algoritms.

To pacientu grupā, kuriem bija iestājusies virusoloģiska neveiksme, 5/36 dalībniekiem tika konstatēta integrāzes inhibitora substitūcija G118R. Četriem no šiem pieciem pētījuma dalībniekiem bija vēl viena ar integrāzi saistīta substitūcija: L74M, E138E/K; E92E/Q un T66I. Četriem no 5 pieciem dalībniekiem ar ārstēšanas laikā radušos G118R bija pieejami dati par fenotipu. Dolutegravīra vērtību kārtu izmaiņas (*fold change,* FC) salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu šiem četriem pacientiem bija no 6 līdz 25 kārtām.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Tivicay ar HIV inficētiem pediatriskajiem pacientiem no 4 nedēļu līdz 6 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Dati par dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas divu zāļu shēmas veidā lietošanu bērniem nav pieejami.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dolutegravīra farmakokinētika veselām un ar HIV inficētām personām ir līdzīga. Dolutegravīra FK mainīgums ir zems līdz vidējs. I fāzes pētījumos ar veseliem indivīdiem AUC un C_{max} CVb% starp indivīdiem bija robežās no ~20 līdz 40%, bet Cτ starp pētījumiem bija no 30 līdz 65%. Dolutegravīra FK mainīgums starp personām, kuras bija inficētas ar HIV, bija lielāks nekā starp veseliem indivīdiem. Mainīgums vienai personai (CVw%) ir mazāks nekā mainīgums starp personām.

Disperģējamo tablešu un apvalkoto tablešu biopieejamība atšķiras. Disperģējamo tablešu relatīvā biopieejamība ir aptuveni 1,6 reizes lielāka par apvalkoto tablešu biopieejamību. Tādēļ ekspozīcija pēc 30 mg dolutegravīra devas, kas lietota sešu 5 mg disperģējamo tablešu formā, būs līdzīga ekspozīcijai pēc 50 mg dolutegravīra devas, kas lietota apvalkotās(-o) tabletes(-šu) formā. Savukārt ekspozīcija pēc 25 mg

dolutegravīra devas, kas lietota piecu 5 mg disperģējamo tablešu formā, būs līdzīga ekspozīcijai pēc 40 mg dolutegravīra devas, kas lietota četru 10 mg apvalkoto tablešu formā.

Uzsūkšanās

Dolutegravīrs pēc perorālas lietošanas ātri uzsūcas: apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu zāļu formām T_{max} mediāna ir 1 līdz 3 stundas pēc zāļu devas lietošanas.

Uzturs palielināja dolutegravīra uzsūkšanās apjomu un palēninātja uzsūkšanās ātrumu. Dolutegravīra biopieejamība ir atkarīga no maltītes satura: maltīte ar zemu, vidēju vai augstu tauku saturu palielināja dolutegravīra apvalkotajās tabletēs $AUC_{(0-\infty)}$ attiecīgi par 33%, 41% un 66%, paaugstināja C_{max} attiecīgi par 46%, 52% un 67% un paildzināja T_{max} no 2 stundām tukšā dūšā līdz attiecīgi 3, 4 un 5 stundām. Šis pieaugums varētu būt klīniski nozīmīgs, ja ir noteikta veida rezistence pret integrāzes grupas līdzekļiem. Tādēļ pacientiem, kuriem ir HIV infekcija ar rezistenci pret integrāzes grupas līdzekļiem, Tivicay ieteicams lietot ēdienreižu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Specifiski pētījumi par uztura ietekmi lietojot disperģējamas tabletes nav veikti, taču, balstoties uz pieejamajiem datiem, nav sagaidāms, ka uzturs disperģējamās tabletes ietekmēs vairāk, nekā apvalkotās.

Dolutegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais izkliedes tilpums ar HIV inficētiem pacientiem ir no 17 līdz 20 l. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Kopējās ar zālēm saistītās radioaktivitātes koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnām. Nesaistītā dolutegravīra frakcija plazmā pieaug, ja ir zema albumīnu koncentrācija serumā (<35 g/l), kā novērots personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Dolutegravīrs ir konstatējams cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). 13 iepriekš neārstētām pētāmajām personām, kurām lietoja stabilu dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna shēmu, dolutegravīra koncentrācija CSŠ bija aptuveni 18 ng/ml (līdzīgi nesaistītajai koncentrācijai plazmā un virs IC50).

Dolutegravīrs ir konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānu sistēmā. AUC cervikovaginālajā šķidrumā, dzemdes kakla audos un maksts audos bija 6-10% no atbilstošās zāļu koncentrācijas līdzsvara stāvoklī plazmā. AUC spermā bija 7%, bet taisnās zarnas audos – 17% no koncentrācijas plazmā līdzsvara fāzē.

Biotransformācija

Dolutegravīrs galvenokārt tiek metabolizēts glikuronidācijas ceļā ar UGT1A1 starpniecību, un tikai nedaudz – ar CYP3A starpniecību. Dolutegravīrs ir dominējošais plazmā cirkulējošais savienojums; neizmainītas aktīvas vielas izvade caur nierēm ir neliela (< 1% no devas). Piecdesmit trīs procenti no kopējās perorālās devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar fēcēm. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai daļu no tā veido neabsorbētā aktīvā viela vai glikuronīda konjugāta izvade caur žultsceļiem, kas zarnu lūmenā var šķelties tālāk, veidojot sākotnējo savienojumu. Trīsdesmit divi procenti no kopējās perorāli uzņemtās devas tiek izvadīti ar urīnu dolutegravīra glikuronīda ētera (18,9% no kopējās devas), N-dealkilācijas metabolīta (3,6% no kopējās devas) un benziloglekļa oksidācijas metabolīta (3,0% no kopējās devas) formā.

Zāļu mijiedarbība

In vitro konstatēts, ka dolutegravīram nepiemīt tieša ietekme vai ka tas vāji inhibē (IC50>50 µM) citohroma P_{450} (CYP) enzīmus 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzi (UGT)1A1 vai UGT2B7, vai Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 vai MRP4 transportētājus. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6

vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir galveno enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs nebija cilvēka OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts.

Eliminācija

Dolutegravīra terminālais eliminācijas pusperiods ir ~14 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ar HIV inficētiem pacientiem ir aptuveni 1 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Dolutegravīra farmakokinētikas linearitāte ir atkarīga no devas un zāļu formas. Pēc apvalkoto tablešu formas perorālas lietošanas dolutegravīra farmakokinētika kopumā ir nelineāra, ar mazāk nekā devai proporcionālu plazmas ekspozīcijas pieaugumu no 2 līdz 100 mg; tomēr no 25 līdz 50 mg apvalkoto tablešu formā lietota dolutegravīra ekspozīcijas pieaugums šķiet proporcionāls devai. Ar 50 mg apvalkoto tableti divas reizes dienā ekspozīcija 24 stundu laikā bija aptuveni divas reizes lielāka, salīdzinot ar 50 mg apvalkoto tableti vienu reizi dienā.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība(-s)

Nejaušinātā devu noteikšanas pētījumā HIV-1 inficētām pētāmajām personām, kuras tika ārstētas ar dolutegravīra monoterapiju (ING111521), tika pierādīta strauja un no devas atkarīga pretvīrusu aktivitāte: vidējais HIV-1 RNS daudzuma samazinājums par 2,5 $\log_{10}$ ar 50 mg apvalkotās tabletes devu tika konstatēts 11. dienā. Šāda pretvīrusu atbildreakcija 50 mg apvalkoto tablešu grupā saglabājās 3 līdz 4 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

FK/FD modelēšana, izmantojot apkopotus datus no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar integrāzes rezistenci, ļauj domāt, ka devas palielināšana no 50 mg apvalkoto tablešu formā divas reizes dienā līdz 100 mg apvalkoto tablešu formā divas reizes dienā varētu palielināt dolutegravīra efektivitāti pacientiem ar integrāzes rezistenci un ierobežotām ārstēšanas iespējām, kad attīstījusies rezistence pret vairāku grupu zālēm. Tika prognozēts, ka pacientu, kam 24. nedēļā vērojama atbildes reakcija (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml), īpatsvars grupā ar Q148 + ≥2 sekundārām mutācijām G140A/C/S, E138A/K/T, L74I varētu palielināties par 4–18%. Lai gan šie simulācijās iegūtie rezultāti nav apstiprināti klīniskajos pētījumos, šādu lielu devu var apsvērt, ja ir Q148 + ≥2 sekundāras mutācijas G140A/C/S, E138A/K/T, L74I pacientiem ar ierobežotu kopējo ārstēšanas iespēju skaitu, kad ir attīstījusies rezistence pret vairāku grupu zālēm. Nav klīnisko datu par divas reizes dienā apvalkoto tablešu formā lietotas 100 mg devas drošumu vai efektivitāti. Vienlaicīga atazanavīra lietošana būtiski pastiprina dolutegravīra ekspozīciju, un to nedrīkst lietot kombinācijā ar šādu lielu devu, jo nav pierādīts drošums saistībā ar radušos dolutegravīra ekspozīciju.

Īpašas pacientu grupas

Bērni
Vienu reizi dienā lietotu dolutegravīra disperģējamo un apvalkoto tablešu farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem tika pētīta divos vēl arvien noritošos pētījumos (P1093/ING112578 un ODYSSEY/201296). Dati par simulētu ekspozīciju plazmā farmakokinētiskā līdzsvara stāvoklī, dozējot lietošanai reizi dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupām, apkopoti 12. tabulā.

12. tabula. Kopsavilkums par simulētas dolutegravīra FK raksturlielumiem ar HIV-1 inficētiem pediatriskiem pacientiem pēc dolutegravīra devu lietošanas reizi dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupai

Ķermeņa masas grupa (kg)	Dolutegravīra zāļu forma[a]	Vienreiz dienā lietota deva (mg)	FK raksturlielums Ģeometriskā vidējā vērtība (90% TI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
3 līdz <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 līdz <10[b]	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 līdz <10[c]	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 līdz <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 līdz <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 līdz <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 līdz <30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 līdz <35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Vēlamā vērtība: ģeometriskais vidējais (diapazons)				**46 (37-134)**	**995 (697-2260)**

DT – disperģējamā tablete
AT – apvalkotā tablete
a. DTG biopieejamība no dolutegravīra ir ~1,6 reizes lielāka par dolutegravīra biopieejamību no AT.
b. Vecums < 6 mēneši
c. Vecums ≥ 6 mēneši

Dati par simulētu ekspozīciju plazmā farmakokinētiskā līdzsvara stāvoklī, alternatīvi zāles lietojot divas reizes dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupām, apkopoti 13. tabulā. Atšķirībā no lietošanas vienu reizi dienā, simulēti dati par alternatīvu lietošanu divas reizes dienā klīniskajos pētījumos nav apstiprināti.

13. tabula. Kopsavilkums par simulētas dolutegravīra FK raksturlielumiem ar HIV-1 inficētiem pediatriskiem pacientiem pēc dolutegravīra alternatīvas lietošanas divas reizes dienā, atbilstoši ķermeņa masas grupai

Ķermeņa masas grupa (kg)	DTG zāļu forma[a]	Vienreiz dienā lietota deva (mg)	FK raksturlielums Ģeometriskā vidējā vērtība (90% TI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-12h (µg*h/ml)	C12h (ng/ml)
6 līdz <10[b]	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 līdz <10c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 līdz <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 līdz <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 līdz <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 līdz <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 līdz <35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT – disperģējamā tablete
AT – apvalkotā tablete
a. DTG biopieejamība no dolutegravīra ir ~1,6 reizes lielāka par dolutegravīra biopieejamību no AT.
b. Vecums < 6 mēneši
c. Vecums ≥ 6 mēneši

Gados vecāki cilvēki
Dolutegravīra populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par pieaugušajiem ar HIV-1 infekciju liecināja, ka vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dolutegravīra ekspozīciju.

Farmakokinētiskie dati par dolutegravīra lietošanu personām pēc 65 gadu vecuma ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi
Neizmainītas aktīvās vielas renālais klīrenss ir nenozīmīgs dolutegravīra eliminācijas ceļš. Ir veikts pētījums par vienreizējas dolutegravīra 50 mg apvalkoto tablešu devas farmakokinētiku personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min) un atbilstošiem veseliem kontroles grupas indivīdiem. Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem dolutegravīra ekspozīcija bija aptuveni par 40% zemāka.

Šāda samazinājuma mehānisms nav zināms. Uzskata, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tivicay lietošana pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi
Dolutegravīra metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Astoņām pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un astoņiem līdzīgiem veseliem pieaugušajiem, kas veidoja kontroles grupu, lietoja vienreizēju dolutegravīra 50 mg apvalkoto tablešu devu. Lai gan kopējā dolutegravīra koncentrācija plazmā bija līdzīga, pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām no kontroles grupas, bija vērojama 1,5 līdz 2 reizes augstāka nesaistītā dolutegravīra ekspozīcija. Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz Tivicay farmakokinētiku nav pētīta.

Zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi
Nav pierādījumu, ka biežāk sastopamie zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi klīniski nozīmīgā apmērā ietekmētu dolutegravīra farmakokinētiku. Metaanalīzē, kurā izmantoja klīniskajos pētījumos no veseliem indivīdiem iegūtos farmakogenomiskos paraugus, pētāmajām personām ar UGT1A1 (n=7) genotipiem, kuri nosaka vāju dolutegravīra metabolismu, bija par 32% mazāks dolutegravīra klīrenss un par 46% lielāks AUC nekā pētāmajām personām, kurām bija ar normālu UGT1A1 metabolismu saistīts genotips (n=41).

Dzimums
Populācijas FK analīzēs, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos datus no IIb un III fāzes pētījumiem ar pieaugušajiem, nekonstatēja klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz dolutegravīra ekspozīciju.

Rase
Populācijas FK analīzēs, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos datus no IIb un III fāzes pētījumiem ar pieaugušajiem, nekonstatēja klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz dolutegravīra ekspozīciju. Dolutegravīra farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas devas lietošanas japāņu izcelsmes pētāmajām personām pētītajos parametros šķita līdzīga kā Rietumu (ASV) izcelsmes pētāmajām personām.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija
Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīgai C hepatīta vīrusa infekcijai nebija klīniski būtiskas ietekmes uz dolutegravīra ekspozīciju. Dati par pētāmajām personām ar vienlaicīgu B hepatīta infekciju ir ierobežoti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dolutegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns *in vitro* testos ar baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām un *in vivo* grauzēju mikrokodolu testā. Dolutegravīrs nebija kancerogēns ilgtermiņa pētījumos ar pelēm un žurkām.

Dolutegravīrs devā līdz 1000 mg/kg dienā, kas bija lielākā pārbaudītā deva (24 reizes pārsniedz klīnisko ekspozīciju cilvēkiem, lietojot devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC), neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka dolutegravīrs šķērso placentu.

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām no 6. līdz 17. gestācijas dienai neizraisīja toksicitāti mātītei, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (27 reizes pārsniedz klīnisko ekspozīciju cilvēkiem, lietojot devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC). Žurku pre/postnatālās attīstības pētījumā laktācijas laikā tika novērota samazināta augošo mazuļu ķermeņa masa, ja tika lietota mātītei toksiska deva (aptuveni 27 reizes pārsniedza ekspozīciju cilvēkiem, lietojot maksimālo cilvēkam ieteikto devu).

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsniem trušiem no 6. līdz 18. gestācijas dienai neizraisīja attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (atbilst 0,40 reizēm klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem

lietojot devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC). Trušiem ar devu 1000 mg/kg (atbilst 0,40 reizēm klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem lietojot devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC) novēroja toksisku ietekmi uz mātīti (samazināta barības uzņemšana, samazināts fēču/urīna daudzums vai to iztrūkums, nomākts ķermeņa masas pieaugums).

Toksicitātes pētījumā jaunām žurkām dolutegravīra lietošana 75 mg/kg dienas devā izraisīja divus nāves gadījumus vecumā pirms zīdīšanas pārtraukšanas. Ārstēšanas periodā pirms zīdīšanas pārtraukšanas šajā grupā bija samazināts ķermeņa masas vidējais pieaugums, un mātītēm šis samazinājums saglabājās visu pētījuma periodu pēc zīdīšanas pārtraukšanas. Dolutegravīra sistēmiskā ekspozīcija, lietojot šo devu (atbilstoši AUC), no ~17 līdz 20 reizēm pārsniedza cilvēkiem novēroto, ja sasniegta ieteiktā pediatriskā kopējā iedarbība. Jaunajiem dzīvniekiem netika atklāti jauni mērķa orgāni, salīdzinot ar pieaugušiem dzīvniekiem. Lietojot NOAEL devu 2 mg/kg dienā, AUC vērtības žurku mazuļiem 13. dienā pēc piedzimšanas bija ~3 līdz 6 reizes lielākas nekā pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu no 3 līdz < 10 kg (vecumā no 4 nedēļām līdz > 6 mēnešiem).

Ietekme, kādu rada ilgstoša lielu dolutegravīra devu lietošana katru dienu, ir novērtēta atkārtotu perorālu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām (līdz 26 nedēļām) un pērtiķiem (līdz 38 nedēļām). Primārais dolutegravīra efekts bija gastrointestināla nepanesība vai kairinājums žurkām un pērtiķiem, lietojot devas, kuras veido tādu sistēmisko ekspozīciju, kas aptuveni atbilst attiecīgi 21 un 0,82 reizēm klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot devu divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC. Tā kā uzskata, ka gastrointestinālo (GI) nepanesību nosaka lokāla aktīvās vielas lietošana, mg/kg vai mg/m^2 mērījumi ir atbilstošas drošuma determinantes šādas toksicitātes gadījumā. GI nepanesība pērtiķiem radās, lietojot devu, kas 15 reižu pārsniedza devu cilvēkiem, izsakot mg/kg (par pamatu ņemot cilvēku ar ķermeņa masu 50 kg), un 5 reizes pārsniedza devu cilvēkam, izsakot mg/m^2, ja klīniskā deva tiek lietota divas reizes dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Koloidālais silīcija dioksīds un mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Nātrija stearilfumarāts
Kalcija sulfāta dihidrāts
Sukraloze
Zemeņu krēma aromatizētājs

Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E171)
Hipromeloze
Makrogols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu skrūvējamu polipropilēna vāciņu un ar polietilēna indukcijas karstuma aizzīmogojumu. Pudeles satur 60 disperģējamās tabletes un mitruma saistītāju.

Iepakojumam ir pievienota dozēšanas glāzīte un perorālā šļirce, abi piederumi ir izgatavoti no polipropilēna un uz tiem ir norādītas iedaļas. Šļirces virzulis ir izgatavots no ABPE.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnīga informācija par tabletes disperģēšanu ir sniegta lietošanas instrukcijā (skatīt "Secīgi norādījumi par lietošanu").

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/892/007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 21. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
https://www.ema.europa.eu/

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes:
GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spānija
VAI
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polija.

5 mg disperģējamās tabletes:
GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE 10 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 10 mg dolutegravīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudelīti uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tivicay 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE 10 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 10 mg tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 10 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudelīti uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE 25 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 25 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu
90 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tivicay 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE 25 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 25 mg tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 25 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu
90 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE 50 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu
90 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tivicay 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE 50 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 50 mg tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīa nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu
90 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE 5 mg disperģējamās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 5 mg disperģējamās tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 5 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 disperģējamās tabletes

Iepakojumam ir pievienota dozēšanas glāzīte un perorālā šļirce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/892/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tivicay 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE 5 mg disperģējamās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivicay 5 mg disperģējamās tabletes
dolutegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 5 mg dolutegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.
Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/892/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes
Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes
Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes

dolutegravirum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients). Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tivicay un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tivicay lietošanas
3. Kā lietot Tivicay
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tivicay
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tivicay un kādam nolūkam to lieto

Tivicay satur aktīvo vielu dolutegravīru. Dolutegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, ko dēvē par *integrāzes inhibitoriem (INI)*.

Tivicay lieto **HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas** ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg.

Tivicay neizārstē HIV infekciju; tas samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam palielināties. Rezultātā tas palielina arī CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki pret ārstēšanu ar Tivicay nereaģē vienādi. Ārsts sekos līdzi ārstēšanas efektivitātei.

Tivicay vienmēr lieto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (*kombinētā terapija*). Lai kontrolētu HIV infekciju un apturētu slimības paasinājumu, Jums jāturpina lietot visas Jums parakstītās zāles.

2. Kas Jums jāzina pirms Tivicay lietošanas

Nelietojiet Tivicay šādos gadījumos
- Ja Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) ir alerģija pret dolutegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat citas zāles, kuru nosaukums ir fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns; lieto multiplās sklerozes gadījumā).

→ Ja domājat, ka kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums (vai Jūsu bērnu), informējiet ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzmanieties no nopietniem simptomiem!
Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi nopietni traucējumi. Pie tiem pieder:

- infekciju un iekaisuma simptomi;
- sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, no kā jāuzmanās, ja Jūs (vai Jūsu bērns, ja viņš ir pacients) lietojat Tivicay.

→ **Izlasiet informāciju, kas sniegta šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

Bērni
Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 6 gadu vecumam, bērniem ar ķermeņa masu līdz 14 kg vai tad, ja HIV infekcija ir rezistenta pret citām Tivicay līdzīgām zālēm. Tivicay apvalkoto tablešu lietošana bērniem līdz 6 gadu vecumam un tiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 14 kg, vēl nav pētīta.

Bērniem noteikti ir **jāveic ieplānotie ārsta apmeklējumi** (*sīkāku informāciju skatīt 3. punkta sadaļā "Lietošana bērniem un pusaudžiem"*).

Citas zāles un Tivicay
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
Nelietojiet Tivicay kopā ar šādām zālēm:

- fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns); lieto **multiplās sklerozes** gadījumā.

Dažas zāles var ietekmēt Tivicay darbību vai palielināt blakusparādību risku. Arī Tivicay var ietekmēt dažu zāļu darbību.
Pastāstiet ārstam, ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat kādas no *tālāk minētajām* zālēm:

- metformīns **cukura diabēta** ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par **antacīdiem**, **gremošanas traucējumu** un **grēmu** ārstēšanai. **Nelietojiet antacīdus** 6 stundu laikā pirms Tivicay lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Tivicay lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus. **Ja Tivicay lietojat kopā ar uzturu**, kalciju, dzelzi vai magniju saturošos uztura bagātinātājus vai multivitamīnus varat lietot vienlaikus ar Tivicay. **Ja Tivicay nelietojat kopā ar uzturu, nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus** sešu stundu laikā pirms vai vismaz divas stundas pēc Tivicay lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- etravirīns, efavirenzs, fosamprenavīrs/ritonavīrs, nevirapīns vai tipranavīrs/ritonavīrs **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- rifampicīns tuberkulozes (TB) un citu **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- fenitoīns vai fenobarbitāls, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai;
- okskarbazepīns un karbamazepīns **epilepsijas** vai **bipolāru traucējumu** ārstēšanai;
- **asinszāle** (*Hypericum perforatum*), augu valsts līdzeklis, ko lieto **depresijas** ārstēšanai.

→ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat kādas no šīm zālēm. Ārsts var izlemt pielāgot devu vai ka nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība
Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību,

→ **pārrunājiet ar ārstu** ar Tivicay lietošanu saistīto risku un ieguvumu.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts pārskatīs Jūsu ārstēšanu. Nepārtrauciet Tivicay lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo tas var kaitēt Jums un Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti
Sievietēm ar HIV ***nav ieteicams*** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Arī Tivicay sastāvdaļas nelielā daudzumā var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas ***pēc iespējas ātrāk*** ir ***jāapspriež*** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Tivicay var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.
→ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja vien neesat pilnīgi drošs, ka Jums nav šādu traucējumu.

Tivicay satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Tivicay

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Parastā deva ir 50 mg **vienu reizi dienā.**
- Ja Jūs lietojat dažas **citas zāles**, deva ir 50 mg **divas reizes dienā**.
- **Ja HIV infekcijair rezistenta** pret citām, Tivicay līdzīgām zālēm, parastā deva ir 50 mg **divas reizes dienā**.

Lēmumu par Jūsu gadījumā atbilstošāko Tivicay devu pieņems ārsts.

Norijiet tableti(-es), uzdzerot nedaudz šķidruma. Tivicay var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Ja Tivicay lieto divas reizes dienā, ārsts var ieteikt to lietot ēdienreižu laikā.

Tivicay ir pieejams arī **disperģējamo tablešu** formā. Apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes nav vienādas, tādēļ nekādā gadījumā apvalkotās tabletes **neaizstājiet** ar disperģējamām tabletēm, pirms tam par to nekonsultējoties ar ārstu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem
- Tivicay **deva bērnam** ir jāpielāgo, bērnam kļūstot vecākam vai palielinoties ķermeņa masai.
  → Tādēļ ir svarīgi, lai bērns **veiktu ieplānotos ārsta apmeklējumus**.
- Bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir vismaz 20 kg, var lietot pieaugušajiem paredzēto devu - 50 mg vienu reizi dienā vai 25 mg divas reizes dienā. Ārsts izlems, kā Tivicay būs jālieto.
- Pareizo Tivicay devu bērnam vecumā no 6 līdz 12 gadiem ārsts noteiks atkarībā no bērna ķermeņa masas.
- Lai mazinātu aizrīšanās risku, bērni **tabletes drīkst norīt tikai pa vienai.**
- Tivicay nedrīkst lietot bērni un pusaudži, **kuriem ir HIV infekcija, kas ir rezistenta** pret citām Tivicay līdzīgām zālēm.

Antacīdi
Antacīdi, kurus lieto **gremošanas traucējumu** un **grēmu** ārstēšanai, var kavēt Tivicay uzsūkšanos organismā un mazināt tā efektivitāti.
Nelietojiet antacīdus 6 stundu laikā pirms Tivicay lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Tivicay lietošanas. Citas skābes līmeni pazeminošas zāles, piemēram, ranitidīnu un omeprazolu, var lietot vienlaicīgi ar Tivicay.
→Lai saņemtu papildu ieteikumus par skābes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu vienlaicīgi ar Tivicay, konsultējieties ar ārstu.

Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīni

Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīni var kavēt Tivicay uzsūkšanos organismā un padarīt to mazāk efektīvu.
Ja Tivicay lietojat kopā ar uzturu, kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus varat lietot vienlaikus ar Tivicay. **Ja Tivicay nelietojat kopā ar uzturu, nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus** sešu stundu laikā pirms vai vismaz divas stundas pēc Tivicay lietošanas.

→ Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu papildu ieteikumus par kalciju, dzelzi vai magniju saturošu uztura bagātinātāju vai multivitamīnu lietošanu vienlaicīgi ar Tivicay.

Ja esat lietojis Tivicay vairāk nekā noteikts
Ja Jūs (vai Jūsu bērns) esat lietojis pārāk daudz Tivicay tablešu, **sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus**. Ja iespējams, parādiet viņiem Tivicay iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Tivicay
Ja Jūs (vai Jūsu bērns) esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja 4 stundu laikā jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet lietot Tivicay bez ārsta ieteikuma
Lietojiet Tivicay tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet lietot zāles, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas
Tās cilvēkiem, kuri lieto Tivicay, rodas retāk. Pazīmes var būt šādas:
- izsitumi uz ādas;
- augsta ķermeņa temperatūra (*drudzis*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- tūska, dažkārt sejas vai mutes tūska (*angioedēma*), kas apgrūtina elpošanu;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

→ **Nekavējoties vērsieties pie ārsta.** Ārsts var izlemt pārbaudīt Jūsu aknu vai nieru darbību un veikt asinsanalīzes, un viņš var likt Jums pārtraukt lietot Tivicay.

Ļoti biežas blakusparādības
Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem**:
- galvassāpes;
- caureja;
- slikta dūša *(nelabums)*.

Biežas blakusparādības
Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**:
- izsitumi;
- nieze;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- diskomforta sajūta vēderā;
- ķermeņa masas pieaugums;
- bezmiegs;
- reibonis;
- patoloģiski sapņi;

- depresija (dziļu skumju un bezvērtības sajūta);
- trauksme;
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- vēdera piepūšanās (*meteorisms*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- paaugstināts muskuļos veidojošos enzīmu (*kreatīna fosfokināzes*) līmenis.

Retākas blakusparādības
Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem**:
- aknu iekaisums (*hepatīts*);
- pašnāvības mēģinājums;*
- pašnāvnieciskas domas*;
- panikas lēkme;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes.

** īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai garīgās veselības problēmas*

Retas blakusparādības
Tās var rasties **līdz 1 no 1000 cilvēkiem**:
- aknu mazspēja (simptomi var būt šādi: ādas un acu baltumu dzelte vai neparasti tumšs urīns);
- paaugstināts bilirubīna (viela, ko nosaka aknu darbības pārbaudēs) līmenis asinīs;
- pašnāvība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi).

→ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam,** ja Jums rodas jebkādi psihiskās veselības traucējumi (skatīt arī informāciju par citiem psihiskās veselības traucējumiem iepriekš).

Infekciju un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportūnisku infekciju)* rašanās iespējamība. Pirms ārstēšanas sākuma šādas infekcijas var būt "apslēptas", un novājinātā imūnsistēma tās var neatpazīt. Pēc ārstēšanas uzsākšanas imūnsistēma kļūst spēcīgāka un var vērsties pret infekcijām, izraisot infekcijas vai iekaisuma simptomus. Simptomi parasti ietver **drudzi** un kādu no šādiem simptomiem:
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos imūnsistēma, kļūstot spēcīgāka, var vērsties arī pret veselajiem organisma audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad sākta zāļu lietošana HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:
- sirdsklauves (paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce;
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemierīgums un kustīgums);
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā.

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) rodas jebkādas infekcijas un iekaisuma **pazīmes** vai ja Jūs pamanāt jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem:
→ **nekavējoties informējiet par to ārstu**. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tās gadījumā atmirst daļa kaulaudu nepietiekamas kaulu apasiņošanas dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:
- kuri kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kuri vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;

- kuri lieto alkoholu;
- kuriem ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kuriem ir palielināta ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:
- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana locītavās (īpaši gūžās, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,
→ **ziņojiet par to ārstam**.

Ietekme uz ķermeņa masu, lipīdu un glikozes līmeni asinīs
HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, un dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tivicay

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "Derīgs līdz"/"EXP".

Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra .

Tivicay 25 mg un 50 mg apvalkotās tabletes
Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tivicay satur
- Aktīvā viela ir dolutegravīrs. Katra tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 10 mg, 25 mg vai 50 mg dolutegravīra.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, povidons, nātrija cietes glikolāts, nātrija stearilfumarāts, daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks un 25 mg un 50 mg tabletēs – dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Tivicay ārējais izskats un iepakojums
Tivicay 10 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kas marķētas ar kodu "SV 572" vienā pusē un ar "10" otrā pusē. Pudelē ir mitruma saistītājs, lai mazinātu mitrumu. Kad pudele atvērta, turiet mitruma saistītāju pudelē, neizmetiet to.

Tivicay 25 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kas marķētas ar kodu "SV 572" vienā pusē un ar "25" otrā pusē.

Tivicay 50 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kas marķētas ar kodu "SV 572" vienā pusē un ar "50" otrā pusē.

Apvalkotās tabletes ir pieejamas pudelēs, kas satur 30 vai 90 tabletes. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nīderlande

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

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
at.info@gsk.com

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tivicay 5 mg disperģējamās tabletes
dolutegravirum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients). Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tivicay un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tivicay lietošanas
3. Kā lietot Tivicay
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tivicay
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Sniegti arī secīgi norādījumi par šo zāļu lietošanu.

1. Kas ir Tivicay un kādam nolūkam to lieto

Tivicay satur aktīvo vielu dolutegravīru. Dolutegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, ko dēvē par *integrāzes inhibitoriem (INI)*.

Tivicay lieto **HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas** ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 nedēļu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 3 kg.

Tivicay neizārstē HIV infekciju; tas samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam palielināties. Rezultātā tas palielina arī CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki pret ārstēšanu ar Tivicay nereaģē vienādi. Ārsts sekos līdzi ārstēšanas efektivitātei.

Tivicay vienmēr lieto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (*kombinētā terapija*). Lai kontrolētu HIV infekciju un apturētu slimības paasinājumu, Jums jāturpina lietot visas Jums parakstītās zāles.

2. Kas Jums jāzina pirms Tivicay lietošanas

Nelietojiet Tivicay šādos gadījumos
- Ja Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) ir alerģija pret dolutegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat citas zāles, kuru nosaukums ir fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns; lieto multiplās sklerozes gadījumā).

→ Ja domājat, ka kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums (vai Jūsu bērnu), informējiet ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzmanieties no nopietniem simptomiem!
Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi nopietni traucējumi. Pie tiem pieder:

- infekciju un iekaisuma simptomi;
- sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, no kā jāuzmanās, ja Jūs (vai Jūsu bērns, ja viņš ir pacients) lietojat Tivicay.

→ **Izlasiet informāciju, kas sniegta šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

Bērni
Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 4 nedēļu vecumam, bērniem ar ķermeņa masu līdz 3 kg vai tad, ja HIV infekcija ir rezistenta pret citām, Tivicay līdzīgām zālēm. Tivicay disperģējamo tablešu lietošana bērniem līdz 4 nedēļu vecumam un tiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 3 kg, vēl nav pētīta.

Bērniem noteikti ir **jāveic ieplānotie ārsta apmeklējumi** (*sīkāku informāciju skatīt 3. punkta sadaļā "Bērni un pusaudži"*).

Citas zāles un Tivicay
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Tivicay kopā ar šādām zālēm:

- fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns); lieto **multiplās sklerozes** gadījumā.

Dažas zāles var ietekmēt Tivicay darbību vai palielināt blakusparādību risku. Arī Tivicay var ietekmēt dažu zāļu darbību.
Pastāstiet ārstam, ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- metformīns **cukura diabēta** ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par **antacīdiem**, **gremošanas traucējumu** un **grēmu** ārstēšanai. **Nelietojiet antacīdus** 6 stundu laikā pirms Tivicay lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Tivicay lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus. **Ja Tivicay lietojat kopā ar uzturu**, kalciju, dzelzi vai magniju saturošos uztura bagātinātājus vai multivitamīnus varat lietot vienlaikus ar Tivicay. **Ja Tivicay nelietojat kopā ar uzturu, nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus** sešu stundu laikā pirms vai vismaz divas stundas pēc Tivicay lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- etravirīns, efavirenzs, fosamprenavīrs/ritonavīrs, nevirapīns vai tipranavīrs/ritonavīrs **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- rifampicīns tuberkulozes (TB) un citu **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- fenitoīns vai fenobarbitāls, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai;
- okskarbazepīns un karbamazepīns **epilepsijas** vai **bipolāru traucējumu** ārstēšanai;
- **asinszāle** (*Hypericum perforatum*), augu valsts līdzeklis, ko lieto **depresijas** ārstēšanai.

→ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat kādas no šīm zālēm. Ārsts var izlemt pielāgot devu vai ka nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība
Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību,

→ **pārrunājiet ar ārstu** ar Tivicay lietošanu saistīto risku un ieguvumu.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts pārskatīs Jūsu ārstēšanu. Nepārtrauciet Tivicay lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo tas var kaitēt Jums un Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti
Sievietēm ar HIV ***nav ieteicams*** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Tivicay sastāvdaļas nelielā daudzumā var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas ***pēc iespējas ātrāk*** ir ***jāapspriež*** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Tivicay var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.
→ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus**, ja vien neesat pilnīgi drošs, ka Jums nav šādu traucējumu.

Tivicay satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Tivicay

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie
- **Parastā deva pieaugušajiem** ir 30 mg (sešas 5 mg disperģējamās tabletes) **vienu reizi dienā.**
- Ja Jūs lietojat **dažas citas zāles**, deva ir 30 mg (sešas 5 mg disperģējamās tabletes) **divas reizes dienā**.
- **Ja HIV infekcija ir rezistenta** pret citām, Tivicay līdzīgām zālēm, parastā deva ir 30 mg (sešas 5 mg disperģējamās tabletes) **divas reizes dienā**.

Lēmumu par Jūsu gadījumā atbilstošāko Tivicay devu pieņems ārsts.

Bērni un pusaudži
- Tivicay **deva bērnam** ir jāpielāgo, bērnam kļūstot vecākam vai palielinoties ķermeņa masai.
  → Tādēļ ir svarīgi, lai bērns **veiktu ieplānotos ārsta apmeklējumus**.
- Bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir vismaz 20 kg, var lietot pieaugušajiem paredzēto devu - 30 mg vienu reizi dienā vai 15 mg divas reizes dienā. Ārsts izlems, kā Tivicay būs jālieto.
- Pareizo Tivicay devu bērnam, kura vecums ir vismaz 4 nedēļas un kura ķermeņa masa ir no 3 līdz 20 kg, ārsts noteiks atkarībā no bērna ķermeņa masas un vecuma.
- Ja tabletes tiek norītas veselas, uzdzerot ūdeni, bērni **tabletes drīkst norīt tikai pa vienai,** lai mazinātu aizrīšanās risku.
- Tivicay **nedrīkst** lietot bērni un pusaudži, **kuriem ir HIV infekcija, kas ir rezistenta** pret citām, Tivicay līdzīgām zālēm.

Kā lietot disperģējamās tabletes
- Disperģējamās tabletes var disperģēt dzeramajā ūdenī vai norīt veselas, uzdzerot ūdeni. Ja tablete tiek disperģēta, nepieciešamais ūdens daudzums ir atkarīgs no lietoto tablešu skaita. Pirms norīšanas tabletei(-ēm) ir jābūt pilnīgi disperģētai(-ām).
  Informāciju par to, kā disperģēt un lietot tabletes, izmantojot iepakojumam pievienoto dozēšanas glāzīti un perorālo šļirci, **skatīt īpašos norādījumos par šo zāļu lietošanu**.
- Tabletes **nedrīkst** košļāt, griezt vai smalcināt.
- Tivicay var lietot **neatkarīgi no ēdienreizēm**. Ja Tivicay lieto divas reizes dienā, ārsts var ieteikt to lietot ēdienreižu laikā.

Tivicay ir pieejams arī **apvalkoto tablešu** formā. Apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes nav vienādas, tādēļ nekādā gadījumā apvalkotās tabletes **neaizstājiet** ar disperģējamām tabletēm, pirms tam par to nekonsultējoties ar ārstu.

Antacīdi
Antacīdi, kurus lieto **gremošanas traucējumu** un **grēmu** ārstēšanai, var kavēt Tivicay uzsūkšanos organismā un mazināt tā efektivitāti.
Nelietojiet antacīdus 6 stundu laikā pirms Tivicay lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Tivicay lietošanas. Citas skābes līmeni pazeminošas zāles, piemēram, ranitidīnu un omeprazolu, var lietot vienlaicīgi ar Tivicay.

→Lai saņemtu papildu ieteikumus par skābes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu vienlaicīgi ar Tivicay, konsultējieties ar ārstu.

Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīni
Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīni var kavēt Tivicay uzsūkšanos organismā un padarīt to mazāk efektīvu.
Ja Tivicay lietojat kopā ar uzturu, kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus varat lietot vienlaikus ar Tivicay. **Ja Tivicay nelietojat kopā ar uzturu, nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus** sešu stundu laikā pirms vai vismaz divas stundas pēc Tivicay lietošanas.

→ Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu papildu ieteikumus par kalciju, dzelzi vai magniju saturošu uztura bagātinātāju vai multivitamīnu lietošanu vienlaicīgi ar Tivicay.

Ja esat lietojis Tivicay vairāk nekā noteikts
Ja Jūs (vai Jūsu bērns) esat lietojis pārāk daudz Tivicay tablešu, **sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus**. Ja iespējams, parādiet viņiem Tivicay iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Tivicay
Ja Jūs (vai Jūsu bērns) esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja 4 stundu laikā jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet lietot Tivicay bez ārsta ieteikuma
Lietojiet Tivicay tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet lietot zāles, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas
Tās cilvēkiem, kuri lieto Tivicay, rodas retāk. Pazīmes var būt šādas:
- izsitumi uz ādas;
- augsta ķermeņa temperatūra (*drudzis*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- tūska, dažkārt sejas vai mutes tūska (*angioedēma*), kas apgrūtina elpošanu;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

→ **Nekavējoties vērsieties pie ārsta.** Ārsts var izlemt pārbaudīt Jūsu aknu vai nieru darbību un veikt asinsanalīzes, un viņš var likt Jums pārtraukt lietot Tivicay.

Ļoti biežas blakusparādības
Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem**:
- galvassāpes;
- caureja;
- slikta dūša *(nelabums)*.

Biežas blakusparādības
Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**:
- izsitumi;
- nieze;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- diskomforta sajūta vēderā;
- ķermeņa masas pieaugums;
- bezmiegs;
- reibonis;
- patoloģiski sapņi;
- depresija (dziļu skumju un bezvērtības sajūta);
- trauksme;
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- vēdera piepūšanās (*meteorisms*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- paaugstināts muskuļos veidojošos enzīmu (*kreatīna fosfokināzes*) līmenis.

Retākas blakusparādības
Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem**:
- aknu iekaisums (*hepatīts*);
- pašnāvības mēģinājums;*
- pašnāvnieciskas domas*;
- panikas lēkme;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes.

** īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai garīgās veselības problēmas*

Retas blakusparādības
Tās var rasties **līdz 1 no 1000 cilvēkiem**:
- aknu mazspēja (simptomi var būt šādi: ādas un acu baltumu dzelte vai neparasti tumšs urīns);
- paaugstināts bilirubīna (viela, ko nosaka aknu darbības pārbaudēs) līmenis asinīs;
- pašnāvība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi).

→ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam,** ja Jums rodas jebkādi psihiskās veselības traucējumi (skatīt arī informāciju par citiem psihiskās veselības traucējumiem iepriekš).

Infekciju un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportūnisku infekciju)* rašanās iespējamība. Pirms ārstēšanas sākuma šādas infekcijas var būt "apslēptas", un novājinātā imūnsistēma tās var neatpazīt. Pēc ārstēšanas uzsākšanas imūnsistēma kļūst spēcīgāka un var vērsties pret infekcijām, izraisot infekcijas vai iekaisuma simptomus. Simptomi parasti ietver **drudzi** un kādu no šādiem simptomiem:
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos imūnsistēma, kļūstot spēcīgāka, var vērsties arī pret veselajiem organisma audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad sākta zāļu lietošana HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:
- sirdsklauves (paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce;
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemierīgums un kustīgums);
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā.

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) rodas jebkādas infekcijas un iekaisuma **pazīmes** vai ja Jūs pamanāt jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem:

→ **nekavējoties informējiet par to ārstu**. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tās gadījumā atmirst daļa kaulaudu nepietiekamas kaulu apasiņošanas dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kuri kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kuri vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kuri lieto alkoholu;
- kuriem ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kuriem ir palielināta ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana locītavās (īpaši gūžās, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ **ziņojiet par to ārstam**.

Ietekme uz ķermeņa masu, lipīdu un glikozes līmeni asinīs

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, un dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tivicay

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "Derīgs līdz"/"EXP".

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Nenorīt mitruma saistītāju. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra..

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tivicay satur

- Aktīvā viela ir dolutegravīrs. Katra tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 5 mg dolutegravīra.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, povidons, nātrija cietes glikolāts, koloidālais silīcija dioksīds un mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, nātrija stearilfumarāts, kalcija

sulfāta dihidrāts, sukraloze, zemeņu krēma aromatizētājss, titāna dioksīds (E171), hipromeloze un makrogols.

Tivicay ārējais izskats un iepakojums
Tivicay 5 mg disperģējamās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kas marķētas ar kodu "SV H7S" vienā pusē un ar "5" otrā pusē. Pudelē ir mitruma saistītājs, lai mazinātu mitrumu. Kad pudele atvērta, turiet mitruma saistītāju pudelē, neizmetiet to.

Disperģējamās tabletes ir pieejamas pudelēs, kas satur 60 tabletes.

Iepakojumam ir pievienota dozēšanas glāzīte un perorālā šļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nīderlande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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
at.info@gsk.com

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

Secīgi norādījumi par lietošanu

Pirms šo zāļu devas lietošanas izlasiet šos norādījumus par lietošanu.
Veiciet turpmāk norādītās secīgās darbības, izmantojot tīru dzeramo ūdeni, lai pagatavotu un iedotu devu zīdainim vai bērnam, kurš nevar norīt tabletes.

Svarīga informācija

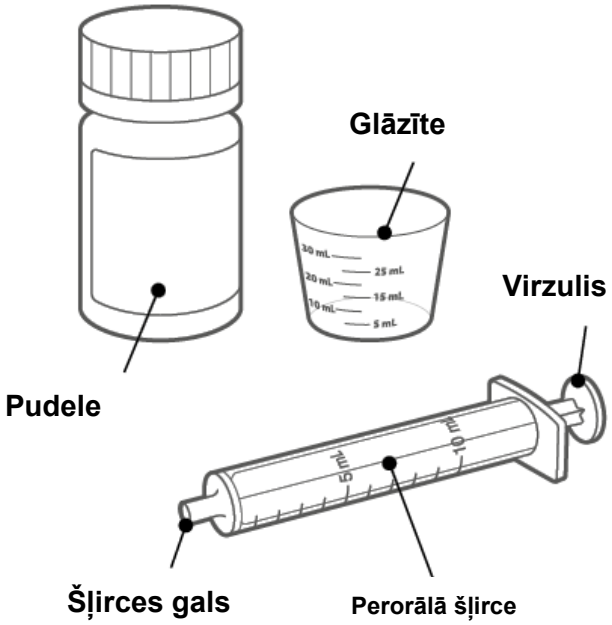
Vienmēr sagatavojiet un lietojiet šīs zāles tieši tā, kā veselības aprūpes speciālists Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Tabletes **nedrīkst** košļāt, dalīt vai smalcināt.

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, lietojiet devu, tiklīdz par to atceraties. Taču tad, ja nākamā deva jālieto 4 stundu laikā, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Tad turpiniet ārstēšanu kā iepriekš. Nelietojiet vienlaikus dubultu devu un nepārsniedziet ārsta nozīmēto devu.

Ja esat bērnam iedevis pārāk lielu zāļu devu, nekavējoties sazinieties ar neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Ja Jūsu bērns spēj norīt tabletes un labprāt tās lieto veselas, turpmākos norādījumus varat neievērot.



Jūsu zāļu iepakojumā ir:

- Pudele ar 60 tabletēm.
- Dozēšanas komplekts:
  - **Glāzīte:** to izmantojiet, lai zāļu devu sagatavotu lietošanai un iedotu **bērnam.**
  - **Perorālā šļirce**: to izmantojiet, lai zāļu devu iedotu **zīdainim.**

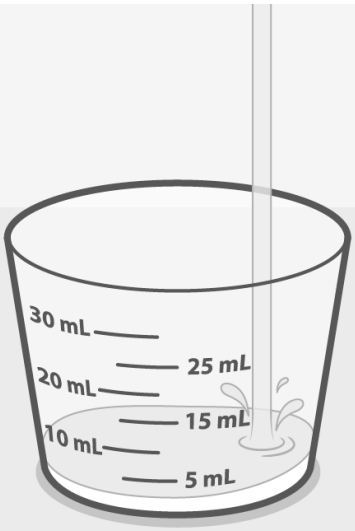
Jums būs nepieciešams arī:

- tīrs dzeramais ūdens.

Sagatavošanās

1. Iepildiet ūdeni

Norādījumi par ūdens tilpumu						
Tablešu skaits	1	2	3	4	5	6
Ūdens tilpums	5 ml			10 ml		



- Iepildiet tīru dzeramo ūdeni glāzītē.
  Tabulā augstāk redzams ūdens daudzums, kāds nepieciešams nozīmētās devas sagatavošanai.

Izmantojiet tikai dzeramo ūdeni.
Devas sagatavošanai **nekādā gadījumā** neizmantojiet citu dzērienu vai pārtikas produktu.

2. Sagatavojiet zāles lietošanai

- Pievienojiet nozīmēto tablešu skaitu ūdenim.
- Maigi skaliniet glāzīti 1-2 minūtes, lai disperģētu tableti vai tabletes. Šķidrums kļūs duļķains. Uzmanieties, lai zāles neizšļakstītu.
- Pārliecinieties, ka zāles ir gatavas lietošanai. Ja šķidrumā vēl ir tabletes gabaliņi, turpiniet skalināt glāzīti, līdz tie izšķīduši.

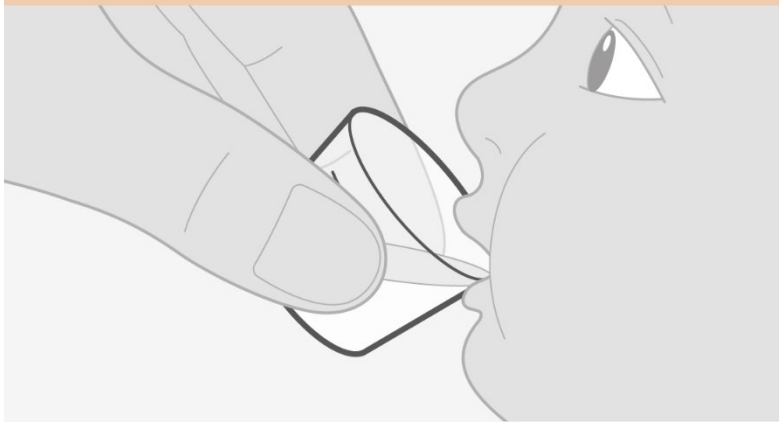
Ja esat nejauši izšļakstījis daļu zāļu, satīriet izšļakstītās zāles.
Izlejiet atlikušo sagatavoto šķidrumu un pagatavojiet jaunu devu.

Zāļu deva Jums jāiedod bērnam 30 minūšu laikā pēc šķidruma sagatavošanas. Ja pagājis vairāk par 30 minūtēm, izlejiet šķidrumu un pagatavojiet jaunu zāļu devu.

Zāļu došana bērnam

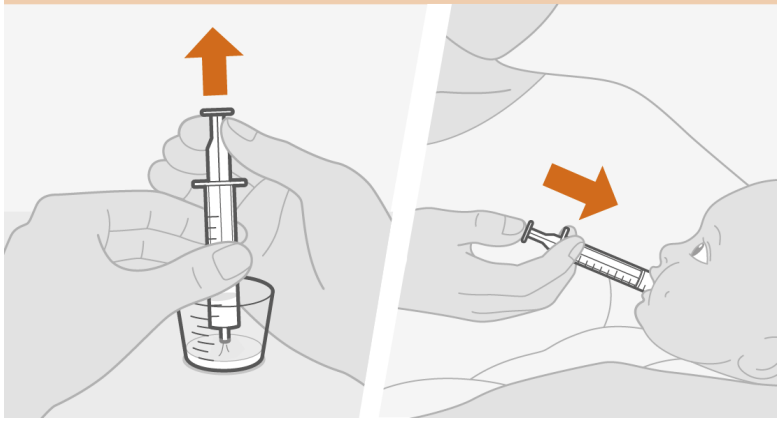
3. Iedodiet zāles

Iedodiet zāles bērnam



- Pārliecinieties, ka bērns ir vertikālā pozā. Iedodiet visu sagatavoto zāļu devu bērnam.
- Iepildiet glāzītē vēl 5 ml dzeramā ūdens, saskaliniet un arī visu šo šķidrumu iedodiet bērnam.
- Ja glāzītē ir palicis šķidrums, atkārtojiet šīs darbības, lai nodrošinātu, ka bērns saņem pilnu devu.

Zāļu došana zīdainim



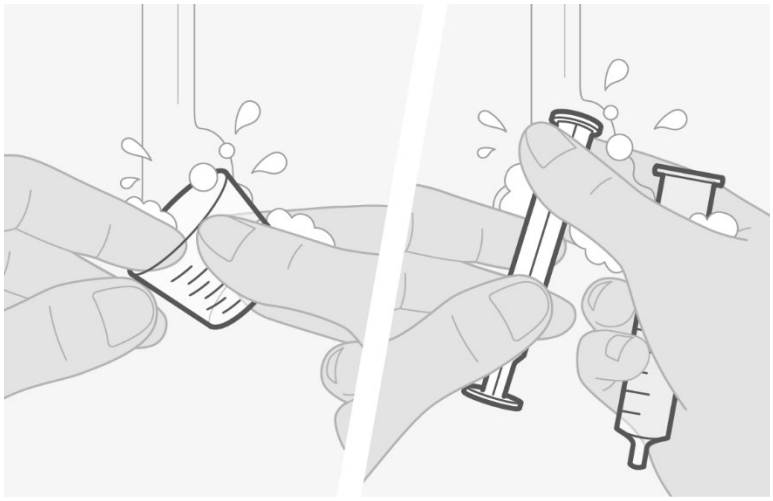
- Ievietojiet perorālās šļirces galu sagatavotajā šķidrumā un, atvelkot virzuli, ievelciet perorālajā šļircē visas zāles.
- Novietojiet perorālās šļirces galu pret zīdaiņa vaiga iekšējo virsmu. Maigi nospiediet virzuli, lai lēni iedotu devu.

- Glāzītē iepildiet vēl 5 ml dzeramā ūdens un saskalojiet. Ievelciet atlikušo šķidrumu perorālajā šļircē un iedodiet to visu zīdainim.
- Ja glāzītē ir palicis šķidrums, atkārtojiet darbības, lai nodrošinātu, ka zīdainis saņem pilnu devu.

Dodiet pietiekami daudz laika, lai zīdainis zāles norītu.

Tīrīšana

4. Notīriet dozēšanas piederumus



- Izmazgājiet glāzīti ar ūdeni.
- Izvelciet virzuli no perorālās šļirces un katru perorālās šļirces sastāvdaļu atsevišķi nomazgājiet ūdenī. Ļaujiet šļirces daļām pilnīgi nožūt, un tikai tad samontējiet un uzglabājiet šļirci.
- Pirms nākamās devas sagatavošanas lietošanai, piederumiem ir jābūt tīriem.

Informācija par uzglabāšanu

Glabājiet tabletes pudelē. Pudelei ir jābūt cieši noslēgtai.

Pudelē ir kārbiņa ar mitruma saistītāju, lai tabletes būtu sausas. Mitruma saistītāju **nedrīkst** norīt. Mitruma saistītāju **nedrīkst** izņemt no pudeles.

Visas zāles uzglabājiet bērniem nepieejamā vietā.

Informācija par zāļu izmešanu

Tiklīdz visas pudelē esošās tabletes ir izlietotas vai nav vairs vajadzīgas, izmetiet pudeli, glāzīti un perorālo šļirci. Izmetiet šos piederumus saskaņā ar norādījumiem par sadzīves atkritumu izmešanu.

Nākamajam zāļu iepakojumam būs pievienota jauna dozēšanas glāzīte un perorālā šļirce.