

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita
Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita
Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 10 mg dolutegravir.

Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 25 mg dolutegravir.

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, b'dijametru ta' madwar 6 mm u mnaqqxa b'‘SV 572’ fuq naħa u ‘10’ fuq in-naħa l-oħra.

Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, tondi, bikonvessi, b'dijametru ta' madwar 7 mm u mnaqqxa b'‘SV 572’ fuq naħa u ‘25’ fuq in-naħa l-oħra.

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, tondi, bikonvessi, b'dijametru ta' madwar 9 mm u mnaqqxa b'‘SV 572’ fuq naħa u ‘50’ fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tivicay huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali antriretrovirali oħra għat-trattament ta' persuni adulti, adolexxenti u tfal ta' mill-anqas 6 snin jew aktar u li jiżnu mill-anqas 14-il kiloinfettati bil-Virus tal-Immunodeficienza tal-Bniedem (HIV).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Tivicay għandu jiġi preskritt minn tobba b'esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Adulti

Pazjenti infettati bl-HIV-1 mingħajr rezistenza dokumentata jew klinikament suspettata għall-klassi integrase

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg b'mod orali darba kuljum.

Tivicay għandu jinghata darbtejn kuljum f'din il-popolazzjoni meta jinghata fl-istess hin ma' xi mediċini oħra (eż. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, jew rifampicin). Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.5.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'rezistenza għall-klassi integrase (dokumentata jew klinikament suspettata)

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum.

Fil-preżenza ta' rezistenza dokumentata li tinkludi mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥ 2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, l-immudellar jissuggerixxi li tista' tiġi kkunsidrata doża aktar għolja għal pazjenti b'għażliet limitati ta' trattament (inqas minn 2 aġenti attivi) minhabba rezistenza avvanzata għal hafna klassijiet (ara sezzjoni 5.2).

Id-deċiżjoni li jintuża dolutegravir f'dawn il-pazjenti għandha tkun infurmata mill-mudell ta' rezistenza għall-integrace (ara sezzjoni 5.1).

Adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq, sa anqas minn 18-il sena, u li jiżnu mill-anqas 20 kg

F'pazjenti infettati bl-HIV-1 mingħajr rezistenza għall-klassi integrase, id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darba kuljum. Inkella, jekk ikunu jippreferu jistgħu jieħdu 25 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' rezistenza għall-inibitur integrase, m'hemmx biżżejjed data għar-rakkomandazzjoni ta' doża għal dolutegravir fl-adolexxenti.

Tfal minn 6 snin 'il fuq, sa taħt it-12-il sena, u li jiżnu mill-anqas 14-il kg

F'pazjenti infettati bl-HIV-1 mingħajr rezistenza għall-klassi integrase, id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hi determinata skont il-piż tal-wild (ara Tabella 1 u sezzjoni 5.2).

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet tad-doża pedjatriċi għal pilloli miksijin b'rita

Piż tal-ġisem (kg)	Doża
14 sa inqas minn 20	40 mg darba kuljum
20 jew aktar	50 mg darba kuljum

Inkella, jekk ikunu jippreferu, id-doża tista' tinqasam indaqs f'2 doži, b'doża waħda li tittiehed filghodu u doża waħda li tittiehed filghaxija (ara Tabella 2 u sezzjoni 5.2).

Tabella 2 Rakkomandazzjonijiet alternattivi tad-doża pedjatrika għal pilloli miksijin b'rita

Piż tal-ġisem (kg)	Doża
14 sa inqas minn 20	20 mg darbtejn kuljum
20 jew aktar	25 mg darbtejn kuljum

Fil-preżenza ta' reżistenza għall-inibitur integrase, m'hemmx biżżejjed *data* għar-rakkomandazzjoni ta' doża għal dolutegravir fit-tfal.

Pilloli li Jinfirxu

Tivicay huwa disponibbli bħala pilloli miksijin b'rita għal pazjenti li għandhom minn 6 snin 'il fuq u li jiżnu mill-anqas 14-il kg. Tivicay huwa wkoll disponibbli bħala pilloli li jinfirxu għal pazjenti li għandhom minn 4 ġimgħat 'il fuq u li jiżnu mill-anqas 3 kg, jew għal pazjenti li fihom il-pilloli miksijin b'rita mhumiex xierqa. Il-pazjenti jistgħu jibdlu bejn il-pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinfirxu. Madankollu, il-bijodisponibilità tal-pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinfirxu mhix komparabbli, għalhekk mhumiex interkambjabbli fuq bażi ta' milligramma għal kull milligramma (ara sezzjoni 5.2). Pereżempju, id-doża rakkomandata għall-adulti għal pilloli miksijin b'rita hija ta' 50 mg kontra 30 mg għal pilloli li jinfirxu. Pazjenti li jibdlu bejn pilloli miksijin b'rita u dawk li jinfirxu għandhom isegwu r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ li huma speċifiċi għall-formulazzjoni.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbez doża ta' Tivicay, huwa għandu jieħu Tivicay mill-aktar fis possibbli, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx fi żmien 4 sigħat. Jekk id-doża li jmiss tkun fi żmien 4 sigħat, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża li tilef u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' dolutegravir f'pazjenti minn 65 sena 'l fuq. Ma hemm l-ebda evidenza li pazjenti anzjani jeħtieġu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi (CrCl <30 mL/min, mhux fuq dijaliżi). *Data* mhix disponibbli dwar individwi li jirċievu dijaliżi għalkemm mhumiex mistennija differenzi fil-farmakokinetika f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh grad A jew B). *Data* mhix disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

(Child-Pugh grad C); għalhekk dolutegravir għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Dolutegravir huwa disponibbli wkoll f'pilloli li jinfirxu għal tfal minn 4 ġimgħat 'il fuq u li jiżnu mill-anqas 3 kg. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja ta' dolutegravir fit-tfal ta' taħt l-4 ġimgħat jew li jiżnu anqas minn 3 kg ma ġewx determinati s'issa. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-inibituri ta' integrase, m'hemmx biżżejjed *data* biex tiġi rakkomandata doża għal dolutegravir fit-tfal u l-adolesxenti. Id-*data* attwalment disponibbli hija deskritta f'sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Tivicay jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase, Tivicay għandu preferibbilment jittiehed mal-ikel biex iżid l-esponiment (b'mod partikolari f'pazjenti b'mutazzjonijiet ta' Q148) (ara sezzjoni 5.2).

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' fgar, il-pazjenti m'għandhomx jibilgħu aktar minn pillola waħda kull darba, u fejn possibbli, tfal li jiżnu minn 14 sa anqas minn 20 kg għandhom preferibbilment jieħdu l-formulazzjoni tal-pillola li tinfirex.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Prodotti mediċinali b'meded terapewtiċi doġoq li huma substrati ta' trasportatur tal-kazzjonijiet organiċi 2 (OCT2), li jinkludu iżda mhumiex limitati għal fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine; ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reżistenza għall-klassi ta' integrase ta' tħassib partikolari

Id-deċiżjoni li jintuża dolutegravir fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase għandha tikkunsidra li l-attività ta' dolutegravir hija kompromessa b'mod konsiderevoli għar-razez virali li għandhom mutazzjonijiet sekondarji ta' Q148+>2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ara sezzjoni 5.1). Mhux ċert sa liema livell dolutegravir jipprovdi effikaċja addizzjonali fil-preżenza ta' tali reżistenza għall-klassi ta' integrase (ara sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kienu rappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'dolutegravir, u dawn kienet kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi kultant, disfunzjoni tal-organi, fosthom reazzjonijiet severi tal-fwied. Dolutegravir u prodotti mediċinali oħra ta' sospett għandhom jitwaqqfu immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, raxx sever jew raxx akkumpanjat minn żieda fl-enzimi tal-fwied, deni, telqa ġenerali, għeja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wiċċ, esinofilija, angjoedima). Għandu jiġi mmonitorjat l-istatus

kliniku fosthom l-aminotransferases fil-fwied u l-bilirubina. Id-dewmien biex jitwaqqaf it-trattament b'dolutegravir jew sustanzi attivi oħra ta' suspett wara l-bidu tas-sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni allergika ta' periklu għall-ħajja.

Sindrome tar-Riattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew opportunistiċi residwi u tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew tahrax tas-sintomi. Ġeneralment, dawn is-sintomi kienu osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma r-retinite miċ-Ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali, u l-pulmonite kkawżata mill-*Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u jinbeda t-trattament meta jkun meħtieġ. Disturbi awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-ambitu tar-rikostituzzjoni immunitarja, madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bosta xhur wara l-bidu tat-trattament.

Żidiet fil-bijokimika tal-fwied konsistenti mas-sindrome tar-rikostituzzjoni immunitarja kienu osservati f'xi pazjenti koinfettati bl-epatite B u/jew Ċ fil-bidu tat-terapija b'dolutegravir. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-bijokimika tal-fwied f'pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ. Għandha ssir attenzjoni partikolari fil-bidu jew fiż-żamma ta' terapija effettiva għall-epatite B (b'referenza għal-linji gwida dwar it-trattament) meta tinbeda terapija bbażata fuq dolutegravir f'pazjenti ko-infettati bl-epatite B (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li dolutegravir jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV u li xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja bl-esperjenza fit-trattament ta' dan il-mard assoċjat mal-HIV.

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase għandhom jiġu evitati fatturi li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir. Dan jinkludi l-ġhoti fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir (eż. antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju, supplimenti tal-ħadid u tal-kalċju, multivitamini u sustanzi indutturi, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease msaħħa), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort u ċerti prodotti mediċinali antiepilettiċi) (ara sezzjoni 4.5).

Meta jittiehed mal-ikel, Tivicay u supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, ħadid jew manjesju jistgħu jittieħdu fl-istess ħin. Jekk Tivicay jingħata f'kundizzjonijiet ta' sawm, supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, ħadid jew manjesju huma rrakkomandati li jittieħdu sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel Tivicay (ara sezzjoni 4.5).

Dolutegravir zied il-konċentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-ġhoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm il-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-

kliewi u, għalhekk, huwa importanti li waqt l-għoti flimkien ma' dolutegravir tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina fl-istadju 3a [CrCl] 45– 59 mL/min) u huwa rakkomandat approċċ kawt. Tnaqqis fid-doża ta' metformin għandu jiġi kkunsidrat bis-serjeta'.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (li tinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, bifosfonati, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem iżjed għoli), kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi f'pazjenti b'mard tal-HIV avvanzat u/jew esponiment fit-tul għas-CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk iħossu wġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Parametri tal-piż u parametri metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm tista' ssehh matul terapija antiretrovirali. Tibdil bħal dan jista', parzjalment ikun relatat mal-kontroll tal-mard u tal-istil tal-ħajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti dwar it-trattament tal-HIV. Disturbi fil-lipidi għandhom jiġu ġestiti hekk kif ikun klinikament xieraq.

Lamivudine u dolutegravir

Ir-reġimen ta' żewġ mediċini ta' dolutegravir 50 mg darba kuljum u lamivudine 300 mg darba kuljum ġie esplorat f'żewġ studji kbar randomizzati u "blinded", GEMINI 1 u GEMINI 2 (ara sezzjoni 5.1). Dan ir-reġimen huwa xieraq biss għat-trattament għal infezzjoni tal-HIV-1 meta ma jkun hemm ebda reżistenza magħrufa jew suspettata għall-klassi ta' inibitur integrase, jew għal lamivudine.

Eċċipjenti

Tivicay fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effett ta' sustanzi ohra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir

Il-fatturi kollha li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir għandhom jiġu evitati fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase.

Dolutegravir jiġi eliminat prinċipalment permezz tal-metabolizmu minn UGT1A1. Dolutegravir huwa wkoll substrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, u BCRP; għalhekk, prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir (ara Tabella 3). L-għoti fl-istess hin ta' dolutegravir u prodotti mediċinali ohra li jinibixxu dawn l-enzimi jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma (ara Tabella 3).

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas b'ċerti sustanzi kontra l-aċidu (ara Tabella 3).

Effett ta' dolutegravir fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi oħra

In vivo, dolutegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda ta' CYP3A4. Fuq il-bażi ta' *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' xi enzim jew trasportatur maġġuri bħal CYP3A4, CYP2C9 u P-gp (għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 5.2).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportatur tal-kazzjonijiet organiċi 2 (OCT2) tal-kliwi u t-trasportatur tal-estrużjoni tal-multimedjini u t-tossini (MATE) 1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14% fit-tneħħija tal-kreatinina (il-frazzjon sekretorju huwa dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE-1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li t-tneħħija tagħhom tiddependi fuq OCT2 u/jew MATE-1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 3).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi tat-tehid mill-ġdid renali (OAT1) u OAT3. Abbażi tan-nuqqas ta' effett tal-farmakokinetika *in vivo* tas-sustrat ta' OAT tenofovir, mhix probabbli inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma ġietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li t-tneħħija tagħhom tiddependi fuq OAT3.

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi ma' prodotti mediċinali antiretrovirali u mhux antiretrovirali huma elenkati f'Tabella 3.

Tabella tal-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir u prodotti mediċinali mogħtija fl-istess ħin miegħu huma elenkati f'Tabella 3 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin bħala “AUC”, il-konċentrazzjoni massima osservata bħala “C_{max}”).

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn il-Mediċini

Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess ħin
Sustanzi Antivirali għall-HIV-1		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa naqqas il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Dolutegravir m'għandux jintuża ma' etravirine mingħajr l-ghoti fl-istess ħin ta' atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir jew lopinavir/ritonavir f'pazjenti reżistenti għal INI (ara aktar 'l isfel fit-tabella).

Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' Tivicay hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess ħin ma' efavirenz. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux efavirenz (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Mhix studjata, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponiment kif osservat b'efavirenz, minhabba l-induzzjoni)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' Tivicay hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess ħin ma' nevirapine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux nevirapine (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Tivicay m'għandux jingħata f'doża ta' aktar minn 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' atazanavir (ara sezzjoni 5.2) minhabba nuqqas ta' data.

	(Inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Inibizzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża. Tivicay m'għandux jingħata f'doża ta' aktar minn 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' atazanavir (ara sezzjoni 5.2) minħabba nuqqas ta' data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' Tivicay hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess ħin ma' tipranavir/ritonavir. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament tad-doża fin-nuqqas ta' reżistenza għall-klassi integrase. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi antivirali oħra		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi oħra		
<i>Imblokkatur tal-kanal tal-potassium</i>		
Fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine)	Fampridine ↑	L-għoti flimkien ta' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża aċċessjonijiet minħabba l-koncentrazzjoni fil-plażma mizjuda ta' fampridine permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; l-għoti flimkien ma ġiex studjat. L-għoti flimkien ta' fampridine ma' dolutegravir huwa kontraindikat.

<i>Antikonvulsanti</i>		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' carbamazepine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw alternattivi għal carbamazepine f'pazjenti rezistenti għal INI.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Mhix studjata, huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux dawn l-indutturi metabolici f'pazjenti rezistenti għal INI.
<i>Sustanzi antifungali azole</i>		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Mhix studjata)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Abbażi ta' <i>data</i> minn inibituri oħra ta' CYP3A4, mhix mistennija żieda evidenti.
<i>Prodotti mill-hxejjex</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Mhix studjata, huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' St. John's wort. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux St. John's wort f'pazjenti rezistenti għal INI.
<i>Antaċidi u supplimenti</i>		
Antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju għandu jittiehed separat sewwa fil-hin mill-ghoti ta' dolutegravir (minimu ta' sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel).
Supplimenti tal-kalċju (jittiehdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	Meta jittiehed mal-ikel, Tivicay u supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, ħadid jew manjesju jistghu jittiehdu fl-istess hin. - Jekk Tivicay jittiehed fi stat sajjem, dawn is-supplimenti għandhom jittiehdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Tivicay.
Supplimenti tal-ħadid (jittiehdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	It-tnaqqis iddikjarat fl-espożizzjoni għal dolutegravir kien osservat bit-teħid ta' dolutegravir

	(Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	u dawn is-supplimenti waqt kundizzjonijiet ta' sawm. Fl-istat mitmugħ, il-bidliet fl-espożizzjoni wara t-teħid flimkien ma' supplimenti tal-kalċju jew tal-ħadid ġew modifikati mill-effett tal-ikel, li rriżulta f'espożizzjoni simili għal dik miksuba b'dolutegravir amministrat fi stat sajjem.
Multivitamini (fihom kalċju, ħadid jew manjesju) (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	
<i>Kortikosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Antidijabetiċi</i>		
Metformin	Metformin ↑ Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg darba kuljum: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg darbtejn kuljum: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minħabba r-riskju akbar ta' aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi minħabba żieda fil-koncentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Antimikobatteriċi</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (Induzzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' Tivicay hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess ħin ma' rifampicin fin-nuqqas ta' rezistenza għall-klassi integrase. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1%	Dolutegravir ma kellu l-ebda effett farmakodinamiku fuq l-Ormon Lutejnizzanti (LH), l-Ormon li Jistimula l-Follikuli (FSH) u progesterone. M'hemmx bżonn ta' aġġustament

	NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	fid-doża tal-kontraċettivi orali meta jingħataw fl-istess hin ma' Tivicay.
<i>Analġesiċi</i>		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-ebda sustanza.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tivicay jista' jintuża fit-tqala jekk klinikament neċessarju

Ammont kbir ta' data dwar nisa tqal (aktar minn 1000 riżultat espost) ma jindikaw l-ebda tossiċità malformattiva jew fetu/neonatali.

Żewġ studji kbar ta' sorveljanza tar-riżultat tat-twelid (aktar minn 14,000 riżultat tat-tqala) fil-Botswana (Tsepamo) u Eswatini, u sorsi oħra, ma jindikawx riskju akbar għal difetti fit-tubu newrali wara espożizzjoni għal dolutegravir.

L-inċidenza tad-difetti tat-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1,000 twelid ħaj (0.05-0.1%).

Data mill-istudju Tsepamo ma turi l-ebda differenza sinifikanti fil-prevalenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.11%) fi trabi li ommijethom kienu qed jiehdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 9,400 espożizzjoni) meta mqabbla ma' daww li kienu qed jiehdu korsijiet antiretrovirali li ma fihomx dolutegravir fil-konċepiment (0.11%), jew meta mqabbla ma' nisa mingħajr HIV (0.07%).

Data mill-istudju Eswatini turi l-istess prevalenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.08%) fi trabi li ommijethom kienu qed jiehdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 4,800 espożizzjoni), bħal trabi ta' nisa mingħajr HIV (0.08%).

Data analizzata mir-Registru ta' Tqala Antiretrovirali (APR) ta' aktar minn 1000 tqala bi trattament ta' dolutegravir fl-ewwel trimestru ma tindikax riskju miżjud ta' difetti kbar fit-twelid meta mqabbla mar-rata ta' sfond jew nisa bl-HIV.

Fi studji tal-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali, ma ġie identifikat l-ebda riżultat avvers fuq l-iżvilupp, inkluż difetti fit-tubu newrali (ara sezzjoni 5.3).

Fil-bniedem, dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta. F'nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilicali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq it-trabi ta' twelid.

Treddigh

Dolutegravir huwa eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar (gie muri proporzjon medjan ta' dolutegravir fil-ħalib tas-sider għal dak fil-plażma tal-omm ta' 0.033). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fit-trabi tat-twelid/trabi.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa. Studji f'annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' dolutegravir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti għandhom jiġu infurmati li kien hemm rapporti ta' sturdament waqt it-trattament b'dolutegravir. Għandu jitqies l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa severa, li dehret f'pazjent individwali, kienet reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li kienet tinkludi raxx u effetti severi fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kienu osservati b'riżultat tat-trattament kienu dardir (13%), dijarea (18%) u wġiġh ta' ras (13%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġburin f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala tal-anqas possibbilment relatati ma' dolutegravir huma elenkati skont is-sistema tal-ġisem, il-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma jistgħux jiġu stmati mid-*data* disponibbli).

Tabella 4 Reazzjonijiet Avversi

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux magħruf	Anemija sideroblastika ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Sindrome tar-Rikostituzzjoni Immuni (ara sezzjoni 4.4) ²
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqad
	Komuni	Holm abnormali
	Komuni	Depressjoni
	Komuni	Ansjetà
	Mhux komuni	Attakk ta' paniku
	Mhux komuni	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, tentattiv ta' suwiċidju* *b' mod partikolari f' pazjenti bi storja medika eżistenti minn qabel ta' depressjoni jew mard psikjatriku.
	Rari	Suwiċidju rrealizzat* *speċjalment f' pazjenti b' passat mediku eżistenti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir
	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Rimettar
	Komuni	Gass fl-istonku
	Komuni	Uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome
	Komuni	Uġiġħ addominali
	Komuni	Skumdità addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u/jew fl-Aspartate aminotransferase (AST)
	Mhux komuni	Epatite
	Rari	Insuffiċjenza epatika akuta, żieda fil-bilirubina ³
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx
	Komuni	Ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artralġja
	Mhux komuni	Mijalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni	Gheja
Investigazzjonijiet		
	Komuni	Żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK), żieda fil-piż

¹anemija sideroblastika reversibbli giet irrappurtata b'reġimi li fihom dolutegravir. Il-kontribut ta' dolutegravir f'dawn il-każijiet mhux ċar.

²ara hawn isfel taht Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi.

³flimkien ma' żieda fit-transaminases.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Bidliet fil-bijokimika tal-laboratorju

Iż-żidiet fil-kreatinina fis-serum sehhew fi żmien l-ewwel ġimgħa ta' trattament b'Tivicay u baqgħu stabbli tul 48 ġimgħa. Kienet osservata bidla medja ta' 9.96 µmol/L mil-linja bażi wara 48 ġimgħa ta' trattament. Iż-żidiet fil-kreatinina kienu komparabbli minn diversi terapiji ta' sfond. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti billi ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew Ċ

Fl-istudji ta' Fażi III, pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ kienu permessi li jirreġistraw bil-kundizzjoni li t-testijiet fil-linja bażi tal-kimika tal-fwied ma kinux jaqbu 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati bl-epatite B u/jew Ċ kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr ko-infezzjoni tal-epatite B jew Ċ, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kienu aktar għoljin fis-sottogrupp li kellu ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ għall-gruppi kollha ta' trattament. F'xi pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ kienu osservati żidiet fil-kimika tal-fwied, konsistenti mas-sindrome tar-rikostituzzjoni immunitarja, fil-bidu tat-terapija b'Tivicay, b'mod partikolari f'dawk li t-terapija kontra l-epatite B tagħhom kienet imwaqqfa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome riattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'defiċjenza immunitarja severa fil-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwi. Kienu rrappurtati wkoll disturbi awtoimmunitarji (bħall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis); madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejtnu bosta xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tad-*data* disponibbli mill-istudji P1093 (ING112578) u ODYSSEY (201296) li għaddejnin f'172 tarbija, tfal u adolexxenti (minn 4 ġimgħat 'il fuq, sa anqas minn 18-il sena, u jiżnu mill-anqas 3 kg) li rċewew id-dożi rakkomandati ta' pilloli miksijin b'rita jew pilloli li jinfirxu darba kuljum, ma kienx hemm tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi minbarra dawk osservati fil-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Attwalment hemm esperjenza limitata dwar doża eċċessiva b'dolutegravir.

L-esperjenza limitata ta' doži singoli aktar għoljin (sa 250 mg f'individwi b'saħħithom) ma żvelat l-ebda sintomi jew sinjali speċifiċi, apparti minn dawk elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli. Ma hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' dolutegravir. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata trattament ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq, kif meħtieġ. Billi dolutegravir jehel ħafna mal-proteini tal-plażma, mhuwiex probabbli li se jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AJ03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dolutegravir jinibixxi l-integrase tal-HIV billi jehel mas-sit attiv tal-integrase u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-linja (strand) tal-integrazzjoni tad-Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali f'kultura ta' ċelloli

L-IC₅₀ għal dolutegravir f'diversi razez tal-laboratorju meta ntuża PBMC kien 0.5 nM, u meta ntużaw ċelloli MT-4 din varjat minn 0.7-2 nM. Kienu osservati IC_{50s} għal iżolati kliniċi mingħajr l-ebda differenza kbira bejn is-sottotipi; f'għabra ta' 24 iżolat tal-HIV-1 tal-gruppi A, B, C, D, E, F u G u l-grupp O, il-valur IC₅₀ medju kien 0.2 nM (medda 0.02-2.14). L-IC₅₀ għal 3 iżolati tal-HIV-2 kien 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

Attività antivirali f'kombinazzjoni ma' sustanzi antivirali oħra

Ma dehrux effetti antagonistiċi *in vitro* b'dolutegravir u sustanzi antiretrovirali oħra ttestjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc u raltegravir. Barra minn hekk, ma dehrux effetti antagonistiċi għal dolutegravir u adefovir, u ribavirin ma kellu l-ebda effett apparenti fuq l-attività ta' dolutegravir.

Effett fuq is-serum tal-bniedem

F'100% serum tal-bniedem, il-qalba medja fil-protein fold kienet ta' 75 fold, li rriżultat f'IC90 aġġustat għall-proteini ta' 0.064 ug/mL.

Reżistenza

Reżistenza in vitro

Intuża l-passaġġ serjali biex tiġi studjata l-evoluzzjoni tar-reżistenza *in vitro*. Meta ntużat ir-razza tal-laboratorju HIVIII matul passaġġ fuq 112-il jum, il-mutazzjonijiet magħżula dehru bil-mod, b'sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet S153Y u F, li rriżultaw f'bidla massima tal-fold fis-suxxettibilità ta' 4 (medda 2-4). Dawn il-mutazzjonijiet ma ntgħażlux f'pazjenti ttrattati b'dolutegravir fl-istudji kliniċi. Meta ntużat ir-razza NL432, intgħażlu l-mutazzjonijiet E92Q (FC 3) u G193E (ukoll FC 3). Il-mutazzjoni E92Q intgħażlet f'pazjenti li kellhom reżistenza diġà eżistenti għal raltegravir li mbagħad ġew ittrattati b'dolutegravir (elenkata bħala mutazzjoni sekondarja għal dolutegravir).

F'esperimenti oħra ta' għażla fejn intużaw iżolati kliniċi tas-sottotip B, il-mutazzjoni R263K dehret fil-hames iżolati kollha (wara 20 ġimgħa u suċċessivament). F'iżolati tas-sottotip C (n=2) u A/G (n=2), is-sostituzzjoni ta' integrase R263K intgħażlet f'iżolat wieħed, u G118R f'żewġ iżolati. R263K ġiet irrappurtata minn żewġ pazjenti individwali li kienu ħadu ART iżda li ma kinux ħadu INI, bis-sottotipi B u C fil-programm kliniku, iżda mingħajr effetti fuq is-suxxettibilità ta' dolutegravir *in vitro*. G118R tbaxxi s-suxxettibilità għal dolutegravir f'mutanti diretti mis-sit (FC 10), iżda ma nstabitx f'pazjenti li rċewew dolutegravir fil-programm ta' Fażi III.

Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q u T66I) ma jaffettwawx is-suxxettibilità *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi. Meta mutazzjonijiet elenkati bħala mutazzjonijiet sekondarji assoċjati mal-inibituri ta' integrase (għal raltegravir/elvitegravir) jiġu miżjuda ma' dawn il-mutazzjonijiet primarji f'esperimenti b'mutanti diretti mis-sit, is-suxxettibilità għal dolutegravir xorta ma tinbidilx (FC <2 vs virus fl-istat naturali (wild type)), ħlief fil-każ tal-mutazzjoni Q148, fejn tidher FC ta' 5-10 jew oghla bil-kombinazzjoni ta' mutazzjonijiet sekondarji. L-effett mill-mutazzjonijiet Q148 (H/R/K) ġie vverifikat ukoll f'esperimenti tal-passaġġ b'mutanti diretti mis-sit. F'passaġġ serjali bir-razza NL432, li beda bil-mutanti diretti mis-sit li kellhom N155H jew E92Q, ma dehret l-ebda għażla ulterjuri ta' reżistenza (FC mhux mibdul madwar 1). B'kuntrast, meta l-bidu kien b'mutanti li kellhom il-mutazzjoni Q148H (FC 1), dehru varjetà ta' mutazzjonijiet sekondarji b'żieda konsegwenti fl-FC għal valuri ta' >10.

Ma ġiex stabbilit valur fenotipiku ta' qtugħ il-linja klinikament rilevanti (FC vs virus fl-istat naturali); ir-reżistenza ġenotipika kienet fattur ta' tbassir ahjar għar-riżultat.

Seba' mija u hames iżolati reżistenti għal raltegravir minn pazjenti li kienu ħadu raltegravir qabel ġew analizzati għas-suxxettibilità għal dolutegravir. Dolutegravir għandu <10 FC kontra 94% tas-705 iżolati kliniċi.

Reżistenza in vivo

F'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs f'Fażi IIb u Phase III u li ma kinux irċewew trattament qabel, ma deher l-ebda żvilupp ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase, jew għall-klassi tal-NRTI (n=876, segwitu ta' 48-96 ġimgħa). F'pazjenti li ma ħadux trattament qabel li rċievew dolutegravir + lamivudine fl-istudji GEMINI sa ġimgħa 144 (n=716), ma ġie osservat l-ebda żvilupp ta' reżistenza għall-klassi tal-integrase, jew għall-klassi tal-NRTI.

F'pazjenti b'terapiji preċedenti li ma ħadmx, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrase (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inibituri ta' integrase f'4/354 pazjent (segwitu 48 ġimgħa) ittrattati b'dolutegravir, li ngħata flimkien ma' terapija ta' sfond

(BR) magħżula mill-investigatur. Minn dawn l-erbgha, żewġ individwi kellhom sostituzzjoni ta' integrase R263K unika, b'FC massimu ta' 1.93, individwu wieħed kellu sostituzzjoni ta' integrase V151V/I polimorfika, b'FC massimu ta' 0.92, u individwu wieħed kellu mutazzjonijiet ta' integrase diġà eżistenti u huwa preżunt li kellu integrase jew infettat b'virus reżistenti għall-integrasi permezz ta' trasmissjoni. Il-mutazzjoni R263K intgħazlet ukoll *in vitro* (ara aktar 'il fuq).

Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrasi (studju VIKING-3) dawn il-mutazzjonijiet ġew magħżula f'31 pazjent b'falliment viroloġiku definit mill-protokoll sa Ġimgħa 24 u b'ġenotipi akkoppjati (kollha ttrattati b'dolutegravir 50 mg darbtejn kuljum + sustanzi ta' sfond ottimizzati): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=8), E138K/A (n=7), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), u N155H (n=1) u E157E/Q (n=1). Ir-reżistenza ta' integrasi li harget mit-trattament ġeneralment dehret f'pazjenti bi storja tal-mutazzjoni Q148 (linja bażi jew storika).

F'pazjenti pedjatriċi b'terapija preċedenti li ma haddmux, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrasi, kienet osservata s-sostituzzjoni G118R tal-inibitur ta' integrasi f'5/159 pazjent ittrattati b'dolutegravir, mogħti flimkien ma' kors ta' sfond magħżul mill-investigatur. Minn dawn il-ħamsa, 4 parteċipanti kellhom sostituzzjonijiet addizzjonali assoċjati mal-integrasi kif ġej: L74M, G118R; G118R, E138E/K; E92E/Q, G118R; u T66I, G118R.

L-istudju VIKING-4 eżamina lil dolutegravir (flimkien ma' terapija ottimizzata ta' sfond) f'individwi b'reżistenza ġenotipika primarja għal INIs fl-Iskrining fi 30 individwu. Il-mutazzjonijiet emergenti mit-trattament osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fl-istudju VIKING-3.

F'pazjenti pedjatriċi b'terapija preċedenti li ma haddmux, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrasi, kienet osservata s-sostituzzjoni G118R tal-inibitur ta' integrasi f'5/159 pazjent ittrattati b'dolutegravir, mogħti flimkien ma' reġimen ta' sfond magħżul mill-investigatur. Minn dawn il-ħamsa, 4 parteċipanti kellhom sostituzzjonijiet addizzjonali assoċjati mal-integrasi kif ġej: L74M, E138E/K, E92E/Q u T66I. Erbgha mill-5 parteċipanti b'G118R emergenti kellhom *data* fenotipika disponibbli. L-FC ta' dolutegravir (bidla tal-fold meta mqabbel mal-virus tat-tip selvaġġ għal dawn l-erba' parteċipanti varjat minn 6 sa 25 darba.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma dehrux effetti rilevanti fuq l-intervall QTc, b'dożi li jaqbz u d-doża klinika b'madwar tliet darbiet.

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti li ma haddux trattament qabel

L-effikaċja ta' dolutegravir f'persuni infettati bl-HIV li ma haddux terapija qabel hija bbażata fuq l-analizzijiet ta' *data* fuq 48 ġimgħa minn żewġ provi aleatorji, internazzjonali, double-blind u kkontrollati bis-sustanza attiva, SPRING-2 (ING113086) u SINGLE (ING114467). Dan huwa appoġġat minn *data* ta' 96 ġimgħa minn studju b'tikketta mikxufa, randomizzat u kkontrollat b'mod attiv FLAMINGO (ING114915) u *data* addizzjonali mill-fażi tat-tikketta mikxufa ta' SINGLE għal 144 ġimgħa. L-effikaċja ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine fl-adulti hija appoġġata minn *data* ta' 144 ġimgħa minn żewġ studji identiċi ta' 148 ġimgħa, randomizzati, multiċentriċi, double-blind, tan-noninferjorità GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543).

Fi SPRING-2, 822 persuna adulta ġew magħżula b'mod aleatorju u ngħataw mill-anqas doża waħda ta' Tivicay 50 mg darba kuljum jew raltegravir (RAL) 400 mg darbtejn kuljum, it-tnejn mogħtija jew ma' ABC/3TC jew ma' TDF/FTC. Fil-linja bażi, l-eżet medjana tal-pazjenti kienet 36 sena, 14% kienet nisa, 15% ma kinux bojod, 11% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ u 2% kienet CDC ta' Klassi C, dawn il-karatteristiċi kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament.

F'SINGLE, 833 persuna ġew magħżula b'mod aleatorju u rċevew mill-anqas doża waħda ta' Tivicay 50 mg darba kuljum ma' doża fissa ta' abacavir-lamivudine (Dolutegravir + ABC/3TC) jew doża fissa ta' efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). Fil-linja bażi, l-eżet medjana tal-pazjenti kienet 35, 16% kienet nisa, 32% ma kinux bojod, 7% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite C u 4% kienet CDC ta' Klassi C, dawn il-karatteristiċi kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament.

Ir-riżultati f'Ġimgħa 48 (inkluzi r-riżultati skont il-kovarjati prinċipali fil-linja bażi) għal SPRING-2 u SINGLE huma murija f'Tabella 5.

Tabella 5 Rispons fi SPRING-2 u SINGLE wara 48 Ġimgħa (Algoritmu ritratt, <50 kopja/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Tivicay 50 mg Darba Kuljum + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Darbtejn Kuljum + 2 NRTI N=411	Tivicay 50 mg + ABC/3TC Darba Kuljum N=414	EFV/TDF/FTC Darba Kuljum N=419
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	85%	88%	81%
Differenza fit-Trattament*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	8%	5%	6%
Tagħbija Virali fil-Linja Bażi (cps/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%)
CD4+ fil-Linja bażi (ċelloli/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 sa <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 backbone				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sess				
Irgiel	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nisa	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Razza				
Bojod	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrikan-Amerika/Nisel Afrikan/Oħrajn	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Eżet (snin)				
<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%)
Bidla medja fis-CD4 mil-linja baži	230	230	246‡	187‡
* Agġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja baži. † Jinkludi pazjenti li bidlu l-BR għal klassi ġdida jew bidlu BR mhux permessa skont il-protokoll jew minhabba nuqqas ta' effikaċja qabel Ġimgha 48 (għal SPRING-2 biss), pazjenti li waqqfu t-trattament qabel Ġimgha 48 minhabba nuqqas jew telf tal-effikaċja u persuni li kellhom ≥50 kopja fil-perjodu ta' 48 ġimgha. ‡ Id-differenza medja agġustata bejn it-trattamenti kienet statistikament sinifikanti (p<0.001)				

F'Ġimgha 48, dolutegravir ma kienx inferjuri għal raltegravir fl-istudju SPRING-2, u fl-istudju SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC kien superjuri għal efavirenz/TDF/FTC (p=0.003), Tabella 5 fuq. F'SINGLE, il-hin medjan għat-trażżin virali kien iqsar fil-pazjenti ttrattati b'dolutegravir (28 vs 84 jum, (p<0.0001, analiżi speċifikata minn qabel u agġustata għall-multiplikità).

Fil-ġimgha 96, ir-riżultati kienu konsistenti ma dawk li dehru fil-ġimgha 48. Fi SPRING-2, dolutegravir kien għadu mhux inferjuri għal raltegravir (trażżin virali f'81% vs 76% tal-pazjenti), u b'bidla medja fl-għadd ta' CD4 ta' 276 vs 264 ċelloli/mm³, rispettivament. F'SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC xorta kien għadu superjuri għal EFV/TDF/FTC (trażżin virali fi 80% vs 72%, differenza fit-trattament 8.0% (2.3, 13.8), p=0.006, u b'bidla medja agġustata fl-għadd ta' CD4 ta' 325 vs 281 ċelloli/mm³, rispettivament. Wara 144 ġimgha fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażżin viroloġiku inżamm, il-fergħa ta' dolutegravir + ABC/3TC (71%) kienet superjuri għall-fergħa EFV/TDF/FTC (63%), id-differenza fit-trattament kienet 8.3% (2.0, 14.6).

Fi FLAMINGO (ING114915), studju bit-tikketta mikxufa, randomizzat u kkontrollat b'mod attiv, 484 adult li qatt ma ħadu t-trattament qabel infettati bl-HIV-1 irċewew doża waħda ta' jew dolutegravir 50 mg darba kuljum (n=242) jew darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg darba kuljum (n=242), it-tnejn mogħtija jew ma' ABC/3TC jew ma' TDF/FTC. Fil-linja baži, l-età medjana tal-pazjent kienet ta' 34 sena, 15% kienu nisa, 28% kienu mhux bojod, 10% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ, u 3% kienu CDC Klassi C; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. It-trażżin viroloġiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir (90%) kien superjuri għall-grupp DRV/r (83%) fi 48 ġimgha. Id-differenza agġustata fil-proporzjon u 95% CI kienu 7.1% (0.9, 13.2), p=0.025. F'96 ġimgha, it-trażżin viroloġiku fil-grupp ta' dolutegravir (80%) kien superjuri għall-grupp DRV/r (68%), (differenza agġustata fit-trattament [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2].

Fl-istudji GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543), studji identiċi ta' 148 ġimgha, randomizzati, double-blind, 1433 individwu adulti li qatt ma rċewew trattament antiretrovirali infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati għal jew reġimen b'żewġ mediċini ta' dolutegravir 50 mg u lamivudine 300 mg darba kuljum, jew għal reġimen ta' tliet mediċini ta' dolutegravir 50 mg darba kuljum ma' doża fissa ta' TDF/FTC. L-individwi ġew irreġistrati b'HIV-1 RNA fil-plażma fl-iskrinjar ta' 1000 c/mL sa ≤500,000 c/mL. Fil-linja baži, fl-analiżi miġbura, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 33 sena, 15 % kienu nisa, 31 % kienu mhux Bojod, 6 % kellhom koinfezzjoni bl-epatite C u 9 % kellhom CDC ta' Stadju 3. Madwar wieħed minn kull tliet pazjenti kienu infettati b'HIV ta' sottotip mhux B; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Is-soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir u lamivudine ma kinitx inferjuri għall-grupp ta' dolutegravir u TDF/FTC wara 48 ġimgha, kif muri f' Tabella 5. Ir-riżultati tal-analiżi miġbura kienu konformi ma' dawk tal-istudji individwali, li fihom intlaħaq il-punt tat-tmiem primarju (differenza fil-proporzjon ta' <50 kopja/mL fl-HIV-1

RNA fil-plażma f' ġimgha 48 abbażi tal-algoritmu Snapshot). Id-differenza aġġustata kienet ta' -2.6% (95% CI: -6.7; 1.5) għal GEMINI-1 u -0.7% (95% CI: -4.3; 2.9) għal GEMINI-2 b'margini ta' noninferjorità speċifikat minn qabel ta' 10%.

Tabella 6 Rispons (<50 kpj/mL, snapshot) f' GEMINI 1 + 2, data miġbura f' Ġimgha 48.

	DTG + 3TC (N=716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Il-pazjenti kollha	655/716 (91)	669/717 (93)
	diff aġġustata -1.7% (CI95-4.4, 1.1) ^a	
Skont BL HIV-1 RNA		
≤100,000 kpj/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100,000 kpj/mL	129/140 (92)	138/153 (90)
Skont CD4+		
≤200 c/ mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm3	605/653 (93)	618/662 (93)
Skont is-sottotip tal-HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Mhux B	231/249 (93)	217/229 (95)
Fegġ mill-ġdid tal-marda sa ġimgha 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Bidla medja fl-ġhadd ta' CD4 mil-linja bażi f'Ġimgha 48, c/ mm3	224	217

^a aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' BL: HIV-1 RNA fil-plażma (≤100,000 kpj/mL vs. >100,000 kpj/mL) u l-ġhadd ta' ċelluli CD4+ (≤200 ċellula/mm3 vs. >200 ċellula /mm3).

^b Livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma ikkonfermati għal ≥200 kpj/mL wara soppressjoni kkonfermata preċedenti għal <200 kpj/mL.

Wara 96 ġimgha u wara 144 ġimgha fl-istudji GEMINI, il-limitu l-baxx tan-95% intervall ta' kunfidenza għad-differenza aġġustata fit-trattament tal-proporzjon ta' suġġetti b'HIV-1 RNA <50 kopja/mL (ritratt) kien akbar mill-margni ta' non-inferjorità ta' -10%, għall-istudji individwali kif ukoll għall-analiżi miġbura, ara Tabella 7.

Tabella 7 Riżultati Viroloġiċi (algoritmu ritratt) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Ġimghat 96 u 144

	GEMINI-1 u GEMINI-2 Data Miġbura*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Ġimgha 96		Ġimgha 144	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	86%	90%	82%	84%
Differenza fit-Trattament[†] (95% intervalli ta' kunfidenza)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku	3%	2%	3%	3%
<u>Raġunijiet</u>				
Data f'dan il-perjodu, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Twaqqaf, nuqqas t'effikaċja	1%	<1%	1%	<1%
Twaqqaf, raġunijiet oħra, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Tibdil f'ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Ebda data viroloġika fil-perjodu Ġimgha 96/Ġimgha 144	11%	9%	15%	14%
<u>Raġunijiet</u>				
L-istudju twaqqaf minhabba AE jew mewt	3%	3%	4%	4%
L-istudju twaqqaf minhabba raġunijiet oħra	8%	5%	11%	9%
Ma sarx segwitu	3%	1%	3%	3%
Il-kunsens ġie irtirat	3%	2%	4%	3%
Devjazzjonijiet mill-protokoll	1%	1%	2%	1%
Deċiżjoni tal-ispeċjalisti	1%	<1%	2%	1%
Data nieqsa fil-perjodu, waqt l-istudju	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=Dolutegravir * Ir-riżultati fil-ġabra t'analizi huma simili għal dawk fl-istudji individwali. † Skont analizi ta' CMH-stratifikat b'aġġustament għall-fattori ta' stratifikazzjoni fil-linja bażi li ġejjin: HIV-1 RNA fil-plażma (≤100,000 k/mL vs. >100,000 k/mL) u għadd taċ-ċelluli CD4+ (≤200 celluli/mm ³ vs. >200 celluli/mm ³). Il-ġabra t'analizi kienet ukoll stratifikata skont l-istudju. Evalwata bl-użu ta' margni ta' non-inferjorità ta' 10%. N = Numru ta' suġġetti f'kull grupp ta' trattament				

Iż-żieda medja fl-għadd taċ-ċelluli T CD4+ sa ġimgha 144 kienet ta' 302 celluli/mm³ fil-fergħa ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine u ta' 300 celluli/mm³ fil-fergħa ta' dolutegravir flimkien ma' tenofovir/emtricitabine.

Reżistenza emergenti għat-trattament f'pazjenti mhux ittrattati qabel fejn it-terapija ma rnexxiex fuqhom

Tul 96 ġimgha fi SPRING-2 u FLAMINGO u 144 ġimgha f'SINGLE, ebda każ ta' reżistenza primarja emergenti għat-trattament għall-klassi ta' integrase jew NRTI ma deher fil-fergħat li kien fihom dolutegravir. Għall-fergħat komparaturi, l-istess nuqqas ta' reżistenza emergenti għall-kura kien ukoll il-każ għal pazjenti ttrattati b'darunavir/r fi FLAMINGO. Fi SPRING-2, erba' pazjenti fil-fergħa ta' RAL fallaw it-trattament b'mutazzjonijiet kbar tal-NRTI u individwu wiehed żviluppa reżistenza għal raltegravir; f'SINGLE, sitt pazjenti fil-fergħa ta' EFV/TDF/FTC fallaw it-trattament b'mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għall-NNRTI u wiehed żviluppa mutazzjoni kbira tal-NRTI. Matul 144 ġimgha fl-istudji GEMINI-1 u GEMINI-2, ma kien

osservat l-ebda każ ta' rezistenza emergenti għall-klassi ta' integrase jew NRTI jew fil-fergħat ta' Dolutegravir+3TC jew tal-komparatur Dolutegravir+TDF/FTC.

Pazjenti b'falliment ta' trattament preċedenti, iżda li ma kinux esposti għall-klassi ta' integrase
 Fl-istudju internazzjonali multiċentri, double-blind SAILING (ING111762), 719-il persuna adulta infettati bl-HIV-1 li diġà kienu ħadu terapija antiretrovirali (ART) qabel, ġew magħżula b'mod aleatorju u rċewew Tivicay 50 mg darba kuljum jew raltegravir 400 mg darbtejn kuljum flimkien ma' terapija ta' sfond magħżula mill-investigatur li kien jinkludi sa 2 sustanzi (inkluż mill-anqas sustanza kompletament attiva waħda). Fil-linja bażi, l-eżatt medjana tal-pazjenti kienet ta' 43 sena, 32% kienu nisa, 50% ma kinux bojod, 16% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ, u 46% kienu CDC ta' Klassi C. Il-pazjenti kollha kellhom mill-anqas żewġ rezistenzi għall-klassi ta' ART, u 49% tal-pazjenti kellhom mill-anqas 3 rezistenzi għall-klassi ta' ART fil-linja bażi.

Ir-risultati f'Gimgha 48 (inklużi r-risultati skont il-kovarjati prinċipali fil-linja bażi) għal SAILING huma murija f'Tabella 8.

Tabella 8 Rispons f'SAILING wara 48 Gimgha (Algoritmu ritratt, <50 kopja/mL)

	Dolutegravir 50 mg Darba Kuljum + BR N=354§	RAL 400 mg Darbtejn Kuljum + BR N=361§
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	71%	64%
Differenza aġġustata bejn it-trattamenti‡	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku	20%	28%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont il-kovarjati fil-linja bażi		
Tagħbija Virali fil-Linja Bażi (kopji/mL)		
≤50,000 kopja/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50,000 kopja/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ fil-linja bażi (ċelloli/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 sa <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 sa <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (73%)
Terapija ta' Sfond		
Punteġġ tas-Suxxettibilità Ġenotipika* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Punteġġ tas-Suxxettibilità Ġenotipika* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Użu ta' DRV fit-terapija ta' sfond		
Ebda użu ta' DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Użu ta' DRV ma' mutazzjonijiet PI primarji	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Użu ta' DRV mingħajr mutazzjonijiet PI primarji	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sess		
Irgħiel	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Nisa	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Razza		
Bojod	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afrikan-Amerika/Nisel Afrikan/Oħrajn	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Eżatt (snin)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)

≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Sottotip ta' HIV		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Ohrajn†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Żieda medja fiċ-ċellola T CD4+ (ċelloli/mm ³)	162	153
‡ Agġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja bażi. § 4 persuni kienu esklużi mill-analiżi tal-effikaċja minhabba l-integrità tad-data f'wieħed mis-siti tal-istudju *Il-Punteġġ tas-Suxxettibilità Ġenotipika (GSS) ġie definit b'hal n-numru totali ta' ARTs fil-BR li iżolat virali ta' individwu wera suxxettibilità għalihom fil-linja bażi, abbażi ta' testijiet tar-reżistenza ġenotipika. †Gruppi oħra kienu jinkludu: Il-kumpleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), l-oħrajn kollha <10.		

Fl-istudju SAILING, is-soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA ta' <50 kopja/mL) fil-grupp ta' Tivicay (71%) kienet statistikament superjuri għall-grupp li ħadu raltegravir (64%), f'Ġimgha 48 (p=0.03).

Statistikament, numru anqas ta' individwi f'leżjoni it-terapija minhabba reżistenza ta' integrase li ħarġet mit-trattament fuq Tivicay (4/354, 1%) milli fuq raltegravir (17/361, 5%) (p=0.003) (irreferi għas-sezzjoni 'Reżistenza in vivo' aktar 'il fuq għad-dettalji).

Pazjenti b'falliment ta' trattament preċedenti li kienet tinkludi inibitur ta' integrase (u reżistenza għall-klassi ta' integrase)

Fl-istudju multiċentri, open-label, single-arm VIKING-3 (ING112574), persuni infettati bl-HIV-1 li kienu ħadu ART qabel u li kellhom falliment viroloġiku u evidenza kurrenti jew storika ta' reżistenza għal raltegravir u/jew elvitegravir irċewew Tivicay 50 mg darbtejn kuljum mat-terapija ta' sfond kurrenti li ma ħadmitx, għal 7 ijiem iżda b'ART ta' sfond ottimizzata minn Jum 8. L-istudju rreġistra 183 pazjent, 133 b'reżistenza għall-INI fl-iskrining u 50 b'evidenza storika biss ta' reżistenza u mhux reżistenza (fl-iskrining). Raltegravir/elvitegravir kien parti mit-terapija kurrenti li ma ħadmitx f'90/183 pazjent (parti mit-terapiji preċedenti li ma ħadmix fl-oħrajn). Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 48 sena, 23% kienu nisa, 29% ma kinux bojod, u 20% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ. Is-CD4+ medjan fil-linja bażi kien ta' 140 ċellola/mm³, id-dewmien medjan tal-ART preċedenti kien ta' 13-il sena, u 56% kienu CDC ta' Klassi C. Il-pazjenti wrew reżistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linja bażi: 79% kellhom ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, u 71% ≥2 mutazzjonijiet maġġuri ta' PI; 62% kellhom virus mhux R5.

Il-bidla medja fl-HIV RNA f'jum 8 (endpoint primarju) kienet ta' -1.4log₁₀ kopji/mL (95% CI -1.3 – -1.5log₁₀, p<0.001). Ir-rispons kien assoċjat ma' passaġġ ta' mutazzjoni tal-INI fil-linja bażi, kif muri f'Tabella 9.

Tabella 9 Rispons viroloġiku (jum 8) wara 7 ijiem ta' monoterapija funzjonali, f'pazjenti b'RAL/EVG bhala parti mit-terapija kurrenti li ma hadmitx, VIKING 3

Parametri fil-linja bażi	Dolutegravir 50 mg BID N=88		
	n	HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL Medju (SD) fil- Plażma	Medjan
Grupp b'mutazzjoni IN derivata fil-linja bażi b' RAL/EVG kontinwu			
Mutazzjoni primarja għajr Q148H/K/R ^a	48	-1.59 (0.47)	-1.64
Q148+1 mutazzjoni sekondarja ^b	26	-1.14 (0.61)	-1.08
Q148+≥2 mutazzjonijiet sekondarji ^b	14	-0.75 (0.84)	-0.45
*Minn 98 fuq RAL/EVG bhala parti mill-kors li ma rnexxiex attwali, 88 kellhom mutazzjonijiet IN primarji li setghu jinkixfu fil-Linja bażi u riżultat ta' RNA ta' HIV-1 tal-Plasma ta' Jum 8 għal evalwazzjoni ^a Inkluzi mutazzjonijiet primarji ta' rezistenza IN, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b Mutazzjonijiet sekondarji minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

F'pazjenti mingħajr mutazzjonijiet primarji identifikati fil-linja bażi (N=60) (jiġifieri RAL/EVG ma kienx parti mit-terapija kurrenti li ma hadmitx) kien hemm tnaqqis ta' 1.63 log₁₀ fit-tagħbija virali f'jum 8.

Wara l-fażi ta' monoterapija funzjonali, il-pazjenti kellhom l-opportunità li jerġgħu jottimizzaw it-terapija ta' sfond tagħhom meta jkun possibbli. Fuq il-baži ta' *data* ta' 24 ġimgha għall-183 pazjent kollha, 126 (69%) kellhom <50 kopja/mL RNA f'Ġimgha 24 (Algoritmu ritratt). Il-pazjenti li waqqfu t-terapija b'dolutegravir għal raġunijiet ta' nuqqas ta' effikaċja, jew li kienu devjazzjonijiet mill-protokoll għal dożaġġ hażin ta' dolutegravir jew użu ta' medikazzjoni pprojbata huma esklużi fl-analiżi tal-popolazzjoni b'Riżultati Viroloġiku (VO). Ir-rispons korrispondenti għall-popolazzjoni VO kien ta' 75% (120/161, ġimgha 24) u 69% (111/160, ġimgha 48).

Ir-rispons kien aktar baxx meta l-mutazzjoni Q148 kienet preżenti fil-linja bażi, u b'mod partikolari fil-preżenza ta' ≥2 mutazzjonijiet sekondarji, Tabella 10. Il-punteġġ tas-suxxettibilità globali (OSS) tat-terapija ta' sfond ottimizzata (OBR) ma kienx assoċjat mar-rispons f'Ġimgha 24.

Tabella 10 Rispons skont ir-Reżistenza fil-linja bażi, VIKING-3. Popolazzjoni VO (HIV-1 RNA <50 c/mL, Algoritmu ritratt)

	Ġimgha 24 (N=161)					Ġimgha 48 (N=160)
Grupp b'Mutazzjoni IN derivata	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total

L-ebda mutazzjoni IN primarja ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutazzjoni primarja iżda mhux Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + mutazzjoni sekondarja 1 ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + _{≥2} mutazzjonijiet sekondarji ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Evidenza storika jew fenotipika ta' rezistenza INI biss. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: rezistenza ġenotipika u fenotipika kombinati (Monogram Biosciences Net Assessment)						

F'Ġimgha 24 il-bidla medjana fl-ġhadd ta' ċelloli T CD4+ mil-linja bażi kien ta' 61 ċellola/mm³ għal VIKING-3 fuq il-baži tad-*data* osservata u ta' 110 ċelluli/mm³ f'Ġimgha 48.

Fl-istudju double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, VIKING-4 (ING116529), 30 persuna adulta infettati bl-HIV-1, li kienu ħadu ART qabel u li kellhom rezistenza ġenotipika primarja għall-INIs fl-Iskrining, ġew magħżula b'mod aleatorju sabiex jirċievu dolutegravir 50 mg darbtejn kuljum jew plaċebo mat-terapija kurrenti li ma ħadmitx, għal 7 ijiem segwit minn fażi open label bil-persuni kollha jirċievu dolutegravir. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 49 sena, 20% kienu nisa, 58% ma kinux bojod, u 23% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C. Is-CD4+ medjan fil-linja bażi kien ta' 160 ċellola/mm³, id-dewmien medjan tal-ART preċedenti kien ta' 13-il sena, u 63% kienu CDC tal-Klassi C. L-individwi wrew rezistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linja bażi: 80% kellhom ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, u 67% ≥2 mutazzjonijiet maġġuri ta' PI; 83 kellhom virus mhux R5. Sittax minn 30 individwu (53%) kellhom virus Q148 fil-linja bażi. L-endpoint primarju f'Jum 8 wera li dolutegravir 50 mg darbtejn kuljum kien superjuri għall-plaċebo, b'differenza medja aġġustata bejn it-trattamenti għall-bidla mil-Linja bażi fl-HIV-1 RNA fil-Plażma ta' -1.2 log₁₀ kopji/mL (95% CI -1.5 - -0.8 log₁₀ kopji/mL, p<0.001). Ir-risponsi ta' jum 8 f'dan l-istudju kkontrollat bil-plaċebo kienu kompletament konsistenti ma' dawk li dehru f'VIKING-3 (mhux ikkontrollat bil-plaċebo), inkluż skont il-kategoriji ta' rezistenza ta' integrase fil-linja bażi. Fil-ġimgha 48, 12/30 (40%) individwu kellhom HIV-1 RNA <50 kopja/mL (ITT-E, Algoritmu snapshot).

F'analizi kombinata ta' VIKING-3 u VIKING-4 (n=186, popolazzjoni VO), il-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA <50 kopja/mL fil-Ġimgha 48 kien ta' 126/186 (68%). Il-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA <50 kopja/mL kien ta' 96/126 (76%) għall-ebda mutazzjonijiet Q148, 22/41 (54%) għal Q148+1 u 5/19 (26%) għal mutazzjonijiet sekondarji Q148+_{≥2}.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju multiċentriku, open-label ta' Fażi I/II fuq 48 ġimgha li għaddej bħalissa (P1093/ING112578), il-parametri farmakokinetiċi, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' dolutegravir pilloli miksijin b'rita u pilloli li jinfirxu wara dożaġġ ta' darba kuljum ġew evalwati f'korsijiet kombinati fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimghat sa < 18 -il sena, li l-maġġoranza tagħhom kellhom esperjenza ta' trattament.

Ir-riżultati tal-effikaċja (Tabella 11) jinkludu parteċipanti li rċevew id-dożi rakkomandati ta' darba kuljum jew ta' pilloli miksijin b'rita jew ta' pilloli li jinfirxu.

Tabella 11 Attività Antivirali u Immunologika Matul Ġimgha 24 u Ġimgha 48 f'Pazjenti Pedjatriċi

	Ġimgha 24 N=75		Ġimgha 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Proporzjon ta' parteċipanti b'HIV RNA <50 c/mL ^{a, b}	42/75	56 (44.1, 67.5)	43/66	65.2 (52.4, 76.5)
Proporzjon ta' parteċipanti b'HIV RNA <400 c/mL ^b	62/75	82.7 (72.2, 90.4)	53/66	80.3 (68.7, 89.1)
	Medjan (n)	(Q1, Q3)	Medjan (n)	(Q1, Q3)
Bidla mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ (ċelluli/mm)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Bidla mil-linja bażi f'perċentwal ta' CD4+	6 (72)	(2.5, 10)	8 (62)	(0.4, 11)
Q1, Q3= L-ewwel u t-tielet kwartili, rispettivament.				
^a Ir-riżultati ta' <200 c/mL minn ittestjar ta' RNA ta' HIV-1 bl-użu ta' LLOD ta' 200 c/mL kienu ċċensurati għal >50 c/mL f'din l-analiżi				
^b Intuża algoritmu snapshot intuża fl-analiżi				

F'parteċipanti li esperjenzaw falliment viroloġiku, 5/36 akkwistaw sostituzzjoni G118R ta' inibitur ta' integrase. Minn dawn il-hamsa, 4 parteċipanti kellhom sostituzzjonijiet addizzjonali assoċjati mal-integrasi kif ġej: L74M, E138E/K, E92E/Q u T66I. Erbgħa mill-5 parteċipanti b'G118R emergenti kellhom *data* fenotipika disponibbli. L-FC ta' dolutegravir (bidla tal-fold meta mqabbel mal-virus tat-tip selvaġġ għal dawn l-erba' parteċipanti varjat minn 6 sa 25 darba.

L-Awtorità Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Tivicay f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 4 ġimghat sa taħt is-6 snin li għandhom infezzjoni tal-HIV (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine bħala reġimen b'żewġ medicini f'pazjenti pedjatriċi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir hija simili bejn individwi b'saħħithom u individwi infettati bl-HIV. Il-varjabilità farmakokinetika ta' dolutegravir hija baxxa sa moderata. Fi studji ta' Fażi I f'individwi b'saħħithom, is-CVb% għall-AUC u s-C_{max} bejn l-individwi varjaw minn ~20 sa 40% u s-C_τ minn 30 sa 65% bejn l-istudji. Il-varjabilità farmakokinetika ta' dolutegravir bejn l-

individwi kienet akbar f'individwi infettati bl-HIV milli f'individwi b'saħħithom. Il-varjabilità fi ħdan l-istess individwu (CVw%) hija aktar baxxa mill-varjabilità bejn individwi differenti.

Il-pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinfirxu m'għandhomx l-istess bijodisponibilità. Il-bijodisponibilità relattiva tal-pilloli li jinfirxu hija madwar 1.6 darbiet oghla meta mqabbla mal-pilloli miksijin b'rita. Għalhekk, doża ta' 50 mg dolutegravir mogħtija bħala pillola(i) miksija(in) b'rita se jkollha esponiment simili għal doża ta' 30 mg dolutegravir mogħtija bħala sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg. Bl-istess mod, doża ta' 40 mg dolutegravir mogħtija bħala erba' pilloli miksijin b'rita ta' 10 mg se tipprovdi esponiment komparabbli għal doża ta' 25 mg dolutegravir mogħtija bħala ħames pilloli li jinfirxu ta' 5 mg.

Assorbiment

Dolutegravir jiġi assorbit malajr wara għoti mill-ħalq, b' T_{max} medjan ta' siegħa sa 3 sigħat wara d-doża għall-formulazzjonijiet tal-pillola miksija b'rita jew tal-pillola li tinfirex.

L-ikel zied il-livell u naqqas ir-rata tal-assorbiment ta' dolutegravir. Il-bijodisponibilità ta' dolutegravir tiddependi fuq il-kontenut tal-ikel: ikliet b'kontenut baxx, moderat u għoli ta' xaham žiedu l-AUC_(0-∞) ta' dolutegravir bi 33%, 41%, u 66%, žiedu s-C_{max} b'46%, 52%, u 67%, tawlu t- T_{max} għal 3, 4, u 5 sigħat minn saġhtejn taħt kundizzjonijiet ta' stonku vojta, rispettivament għall-pillola miksija b'rita. Dawn iż-żidiet jistgħu jkunu klinikament rilevanti fil-preżenza ta' ċerta reżistenza għall-klassi ta' integrase, madankollu s-sinifikat kliniku taż-żieda fl-esponiment ma ġiex muri. Għalhekk, Tivicay huwa rakkomandat li jittiehed mal-ikel minn pazjenti infettati bl-HIV u b'reżistenza għall-klassi ta' integrase (ara sezzjoni 4.2).

Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir ma ġietx stabbilita.

Distribuzzjoni

Dolutegravir jehel hafna (>99%) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem skont *data in vitro*. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni huwa 17 L sa 20 L f'pazjenti infettati bl-HIV, fuq il-baži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet relatati mal-medicina, tar-radjuattività fid-demmi totali u fil-plażma kienu bħala medja bejn 0.441 sa 0.535, li jindika rabta minima tar-radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demmi. Il-frazzjon mhux imwaħħal ta' dolutegravir fil-plażma jiżdied f'livelli baxxi ta' albumina fis-serum (<35 g/L) kif jidher f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

Dolutegravir huwa preżenti fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF). Fi 13-il pazjent li ma kinux ħadu trattament qabel fuq reġim stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kienet medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-koncentrazzjoni mhux imwaħħla mal-plażma, u 'l fuq mill-IC50).

Dolutegravir huwa preżenti fl-apparat ġenitali tan-nisa u tal-irġiel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u t-tessut vaġinali kienu 6-10% ta' dawk fil-plażma korrispondenti fl-istat fiss. L-AUC fis-semen kienet 7% u 17% fit-tessut tar-rektum ta' dawk fil-plażma korrispondenti fl-istat fiss.

Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir jiġi metabolizzat prinċipalment bi glukuronidazzjoni permezz ta' UGT1A1 ma' komponent żgħir ta' CYP3A. Dolutegravir huwa l-kompost predominanti li jiċċirkola fil-plażma; l-eliminazzjoni mill-kliwi tas-sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u hamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa mhux mibdula fl-ippurgar. Mhux magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex minhabba s-sustanza attiva mhux assorbita jew l-eskrezzjoni biljari tal-konjugat tal-glucuronide, li jista' jiġi degradat aktar biex jifforma l-kompost prinċipali fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa fl-awrina, rappreżentata mill-ether glucuronide ta' dolutegravir (18.9% tad-doża totali), il-metabolit tad-dealkilazzjoni N (3.6% tad-doża totali), u metabolit iffurmat permezz ta' ossidazzjoni fil-karbonju benziliku (3.0% tad-doża totali).

Interazzjoni bejn mediċini

In vitro, dolutegravir ma wera ebda inibizzjoni diretta jew dgħajfa ($IC_{50} > 50 \mu M$) tal-enzimi cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma wassalx għal induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Fuq il-bażi ta' din id-data, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' enzimi jew trasportaturi maġġuri (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, dolutegravir ma kienx substrat ta' OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu half-life terminali ta' ~14-il siegħa. It-tneħħija orali apparenti (CL/F) hija madwar 1L/siegħa fil-pazjenti infettati bl-HIV, fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-linearità tal-farmakokinetika ta' dolutegravir hija dipendenti fuq id-doża u l-formulazzjoni. Wara l-għoti mill-ħalq ta' formulazzjonijiet tal-pillola miksija b'rita, b'mod ġenerali, dolutegravir wera farmakokinetika mhux lineari b'żidiet inqas milli proporzjonali mad-doża fl-esponent tal-plażma minn 2 għal 100 mg; madankollu, iż-żieda fl-esponent għal dolutegravir tidher proporzjonali mad-doża minn 25 mg għal 50 mg għall-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita. B'50 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum, l-esponent matul 24 siegħa bejn wieħed u ieħor irdoppja meta mqabbel ma' doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita darba kuljum.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Fi prova aleatorja b'firxa ta' doži, il-pazjenti infettati bl-HIV-1 u li kienu qed jingħataw monoterapija b'dolutegravir (ING111521) urew attività antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża, bi tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' 2.5 log₁₀ f'jum 11 għad-doża ta' 50 mg. Dan ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-aħħar doża fil-grupp li ħa d-doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita.

Immudellar tal-PK/PD bl-użu ta' *data* miġbura minn studji kliniċi fuq pazjenti reżistenti għall-integrase jissuġġerixxi li ż-żieda fid-doża minn 50 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum għal 100 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum tista' żżid l-effikaċja ta' dolutegravir f'pazjenti b'reżistenza għall-integrase u b'għażliet limitati ta' trattament minhabba reżistenza avvanzata għal hafna klassijiet. Il-proporzjon ta' dawk li rrispondew (HIV-1 RNA <50 c/mL) fil-ġimgħa 24 kien previst li jiżdied b'madwar 4-18% fl-individwi b'mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Għalkemm dawn ir-riżultati simulati ma ġewx ikkonfermati fil-provi kliniċi, din id-doża għolja tista' tiġi kkunsidrata fil-preżenza tal-mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I f'pazjenti b'għażliet ġenerali limitati ta' trattament minhabba reżistenza avvanzata għal hafna klassijiet. M'hemm l-ebda *data* klinika dwar is-sigurtà jew l-effikaċja tad-doża ta' 100 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum. Trattament konkomitanti b'atazanavir iżid l-espożizzjoni ta' dolutegravir b'mod sinifikanti, u m'għandhiex tintuża f'kombinazzjoni ma' din id-doża għolja, peress li għadha ma ġietx stabbilita s-sigurtà bħala riżultat tal-espożizzjoni għal dolutegravir.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Tfal

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir mogħti darba kuljum bħala pilloli miksijin b'rita u li jinfirxu fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimgħat sa < 18-il sena ġiet evalwata f'żewġ studji li għadhom għaddejjin (P1093/ING112578 u ODYSSEY/201296). L-esponiment fil-plażma simulat fi stat fiss f'doži ta' darba kuljum ta' kategorija ta' piż huma miġbura fil-qosor f'Tabella 12.

Tabella 12 Sommarju tal-Parametri PK Simulati ta' Dolutegravir f'Doži ta' Darba Kuljum Skont il-Kategorija ta' Piż f'Individwi Pedjatriċi Infettati bl-HIV-1

Kategorija ta' Piż (kg)	Forma ta' Dożaġġ ta' Dolutegravir ^a	Doża Darba Kuljum (mg)	Parametru PK Medja Ġeometrika (90% CI)		
			C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg*h/mL)	C _{24h} (ng/mL)
3 sa <6	DT	5	4.02 (2.12, 7.96)	49.4 (21.6, 115)	1070 (247, 3830)
6 sa <10 ^b	DT	10	5.90 (3.23, 10.9)	67.4 (30.4, 151)	1240 (257, 4580)
6 sa <10 ^c	DT	15	6.67 (3.75, 12.1)	68.4 (30.6, 154)	964 (158, 4150)
10 sa <14	DT	20	6.61 (3.80, 11.5)	63.1 (28.9, 136)	719 (102, 3340)
14 sa <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 sa <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 sa <30	FCT	50	6.74 (3.73, 12.1)	71.4 (33.2, 154)	997 (162, 4250)
30 sa <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)
Mira: Medja Ġeometrika				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT= pillola li tinfirex FCT= pillola miksija b'rita a. Il-bijodisponibilità tad-DT ta' dolutegravir hija ta' ~ 1.6 drabi l-FCT ta' dolutegravir. b. Età ta' < 6 xhur Età ta' ≥ 6 xhur					

Esponiment fil-plażma simulat fi stat fiss f' dozi ta' darbtejn kuljum ta' kategorija ta' piż alternattivi huma miġbura fil-qosor f' Tabella 13. B' kuntrast ma' dożaġġ ta' darba kuljum, ma ġietx ikkonfermata *data* simulata għal dożaġġ alternattiv ta' darbtejn kuljum fi provi kliniċi.

Table 13 Sommarju tal-Parametri PK Simulati ta' Dolutegravir f'Doži Alternattivi ta' Darbtejn Kuljum Skont il-Kategorija ta' Piż f'Individwi Pedjatriċi Infettati bl-HIV-1

Kategorija ta' Piż (kg)	Forma ta' Dożaġġ ta' Dolutegravir ^a	Doża Darbtejn Kuljum (mg)	Parametru PK Medja Ġeometrika (90% CI)		
			Cmax (µg/mL)	AUC0-12h (µg*h/mL)	C12h (ng/mL)
6 sa <10 ^b	DT	5	4.28 (2.10, 9.01)	31.6 (14.6, 71.4)	1760 (509, 5330)
6 sa <10 ^c	DT	10	6.19 (3.15, 12.6)	43.6 (19.4, 96.9)	2190 (565, 6960)
10 sa <14	DT	10	4.40 (2.27, 8.68)	30.0 (13.5, 66.0)	1400 (351, 4480)
14 sa <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 sa <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 sa <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 sa <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= pillola li tinfirex
 FCT= pillola miksija b'rita
 a. Il-bijodisponibilità tad-DT ta' dolutegravir hija ta' ~1.6 drabi l-FCT ta' dolutegravir.
 b. Età ta' <6 xhur
 c. Età ta' ≥6 xhur

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni dwar dolutegravir bl-użu ta' *data* minn persuni adulti infettati bl-HIV-1 uriet li ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponiment għal dolutegravir.

Data farmakokinetika għal dolutegravir f'persuni ta' >65 sena hija limitata.

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija tas-sustanza attiva mhux mibdula mill-kliewi hija mogħdija minuri tal-eliminazzjoni għal dolutegravir. Sar studju tal-farmakokinetika ta' doża wahda ta' 50 mg ta' pilloli miksijin b'rita ta' dolutegravir f'persuni b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr <30 mL/min) u qabbel kontrolli b'saħħithom. L-esponiment għal dolutegravir naqas b'madwar 40% f'individwi li kellhom indeboliment sever tal-kliewi. Mhux magħruf il-mekkaniżmu għal dan it-tnaqqis. Ma huwa meqjus neċessarju l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Tivicay ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Inghatat doża wahdanija ta' 50 mg ta' dolutegravir pilloli miksijin b'rita lil 8 individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B) u lil 8 kontrolli adulti b'saħħithom imqabbla. Filwaqt li l-konċentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, kienet osservata żieda ta' darba u nofs sa darbtejn aktar fl-esponiment mhux marbut għal dolutegravir fil-persuni li kellhom indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbel mal-kontrolli b'saħħithom. Ma huwa meqjus neċessarju l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' Tivicay ma ġiex studjat.

Polimorfiżmi fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini

Ma hemm ebda evidenza li l-polimorfiżmi komuni fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini jbiddu l-farmakokinetika ta' dolutegravir b'mod klinikament sinifikanti. F'meta-analizi li fiha ntuzaw kampjuni ta' farmakoġenomiċi miġbura fi studji kliniċi fuq individwi b'saħħithom, persuni b'ġenotipi ta' UGT1A1 (n=7) li jagħtu metabolizmu fqir ta' dolutegravir kellhom tneħħija 32% aktar baxxa ta' dolutegravir u AUC 46% oghla meta mqabbel ma' individwi b'ġenotipi assoċjati ma' metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Sess

Analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni li fihom intużat *data* farmakokinetika miġbura minn provi ta' Fazi IIb u ta' Fazi III fl-adulti ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess tal-persuna fuq l-esponiment għal dolutegravir.

Razza

Analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni li fihom intużat *data* farmakokinetika miġbura minn provi ta' Fazi IIb u ta' Fazi III fl-adulti ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq

l-esponiment għal dolutegravir. Il-farmakokinetika ta' dolutegravir wara l-ghoti ta' doża unika mill-halq lil individwi Ġappuniżi tidher simili għall-parametri osservati f'persuni tal-Punent (Stati Uniti).

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew Ċ

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li ko-infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal dolutegravir. Hemm *data* limitata dwar individwi b'ko-infezzjoni tal-epatite B.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dolutegravir ma kienx mutageniku jew klastogeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* f' batterji u kulturi ta' ċelloli mammiferi, u assaġġ tal-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo*. Dolutegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fuq il-ġrieden u l-firien.

Dolutegravir ma affettwax il-fertilità tar-raġel jew tal-mara fil-firien b'doži sa 1000 mg/kg/jum, l-oghla doża ttestjata (24 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem b'doża ta' 50 mg darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC).

Fi studji ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ġie muri li dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta.

L-ghoti ta' dolutegravir b'mod orali lil firien tqal b'doži sa 1000 mg/kg kuljum mill-jiem 6 sa 17 tat-tqala, ma kkawżax effett tossiku fuq l-omm, effett tossiku fuq l-iżvilupp jew teratoġenicità (27 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem b'doża ta' 50 mg darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC).

L-ghoti ta' dolutegravir b'mod orali lil fniek tqal b'doži sa 1000 mg/kg kuljum mill-jiem 6 sa 18 tat-tqala, ma kkawżax effett tossiku fuq l-iżvilupp jew teratoġenicità (0.40 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem b'doża ta' 50 mg darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC). Fil-fniek, kien osservat effett tossiku fuq l-omm (tnaqqis fil-konsum tal-ikel, ftit/l-ebda ppurgar/awrina, soppressjoni taż-żieda fil-piż tal-ġisem) b'doži sa 1000 mg/kg (0.40 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem b'doża ta' 50 mg darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC).

Fi studju dwar it-tossiċità fiż-żgħar fil-firien, l-ghoti ta' dolutegravir wassal għal żewġ imwiet fi frieh miftuma b'75 mg/kg/gurnata. Matul il-perjodu ta' trattament ta' qabel il-ftim, iż-żieda medja fil-piż tal-ġisem tnaqqset f'dan il-grupp u t-tnaqqis baqa' matul l-istudju kollu għan-nisa matul il-perjodu ta' qabel il-ftim. L-esponiment sistemiku b'din id-doża (ibbażata fuq AUC) għal dolutegravir kien ta' 17-20-darba oghla milli fil-bnedmin bl-esponiment pedjatriku rakkomandat. Ma ġewx identifikati organi fil-mira ġodda fiż-żgħar paragonabbli mal-adulti. Fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, matul it-treddigh b'doża li kienet tossika għall-omm (madwar 27 darba l-esponiment tal-bniedem bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem), ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh li kienu qed jiżviluppaw.

L-effett ta' trattament kuljum fit-tul b'doži għoljin ta' dolutegravir ġie evalwat fi studji tal-effett tossiku b'doži orali ripetuti fil-firien (sa 26 ġimgħa) u fix-xadini (sa 38 ġimgħa). L-effett primarju ta' dolutegravir kien intolleranza jew irritazzjoni gastrointestinali fil-firien u x-xadini b'doži li jipproduċu esponimenti sistemici ta' madwar 21 u 0.82 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem b'doża ta' 50 mg darbtejn kuljum fuq il-baži tal-AUC, rispettivament. Billi l-intolleranza gastrointestinali (GI) hi kkunsidrata li hija dovuta għall-ghoti b'mod lokali tas-sustanza attiva,

metriċi ta' mg/kg jew mg/m² huma determinati xierqa tal-kopertura tas-sigurtà għal dan l-effett tossiku. L-intolleranza gastrointestinali fix-xadini seħħet b'doża 15-il darba d-doża ekwivalenti tal-bniedem f'mg/kg (ibbażata fuq bniedem ta' 50 kg), u 5 darbiet id-doża ekwivalenti tal-bniedem f'mg/m² għal doża klinika ta' 50 mg darbtejn kuljum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose
Povidone
Sodium starch glycolate
Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol) partially hydrolyzed
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide yellow (E172) (*għall-pilloli ta' 25 mg u 50 mg*)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita
5 snin

Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita
4 snin

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita
5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

Tivicay 25 mg u 50 mg pilloli miksijin b'rita
Dan il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE (polyethylene ta' densità għolja) magħluqin b'għeluq tal-kamin tal-polypropylene reżistenti għat-tfal, b'kisja ta' induzzjoni sigillata bis-sħana b'wiċċ tal-polyethylene. Il-fliexken fihom 30 jew 90 pillola miksijin b'rita.

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Kull fliexkun fih dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2014

Data ta' l-aħħar tiġdid: 21 ta' Settembru 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tivicay 5 mg pilloli li jinfirxu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinfirex fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 5 mg dolutegravir.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinfirex.

Pilloli bojod, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6 mm, imnaqqxa b'"SV H7S" fuq naħa waħda u "5" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tivicay huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali antriretrovirali oħra għat-trattament ta' persuni adulti, adolexxenti u tfal ta' mill-inqas 4 gimgħat jew iktar u li jiżnu mill-inqas 3 kg infettati bil-Virus tal-Immunodeficijenza tal-Bniedem (HIV).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Tivicay għandu jiġi preskritt minn tobba b'esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Adulti

Pazjenti infettati bl-HIV-1 mingħajr reżistenza dokumentata jew klinikament suspettata għall-klassi integrase

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 30 mg (sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg) b'mod orali darba kuljum.

Dolutegravir għandu jingħata darbtejn kuljum f'din il-popolazzjoni meta jingħata fl-istess ħin ma' xi mediċini oħra (eż. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, jew rifampicin). Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.5.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'reżistenza għall-klassi integrase (dokumentata jew klinikament suspettata)

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 30 mg (sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg) darbtejn kuljum.

Fil-preżenza ta' reżistenza dokumentata li tinkludi mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, l-immudellar jissuggerixxi li tista' tiġi kkunsidrata doża aktar

20 jew aktar	15 mg darbtejn kuljum
--------------	-----------------------

Pazjenti infettati b' HIV-1 b' rezistenza għall-klassi integrase

M'hemmx *data* biżżejjed biex tiġi rakkomandata doża għal dolutegravir f'adolessenti, tfal u trabi rezistenti għall-inibitur ta' integrase.

Pilloli miksijin b'rita

Tivicay huwa disponibbli bħala pilloli li jinfirxu għal pazjenti li għandhom 4 ġimgħat jew aktar u li jiżnu mill-anqas 3 kg, jew għal pazjenti li il-pilloli miksijin b'rita mhumiex xierqa għalihom. Tivicay huwa disponibbli bħala pilloli miksijin b'rita għal pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar u li jiżnu mill-anqas 14-il kg. Il-pazjenti jistgħu jibdlu bejn il-pilloli li jinfirxu u l-pilloli miksijin b'rita. Madankollu, il-bijodisponibilità tal-pilloli li jinfirxu u l-pilloli miksijin b'rita mhix komparabbli, għalhekk mhumiex interkambjabbli fuq bażi ta' milligramma għal kull milligramma (ara sezzjoni 5.2). Pereżempju, id-doża rakkomandata għall-adulti għal pilloli li jinfirxu hija 30 mg kontra 50 mg għal pilloli miksijin b'rita. Pazjenti li jibdlu bejn pilloli li jinfirxu u pilloli miksijin b'rita għandhom isegwu r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ li huma speċifiċi għall-formulazzjoni.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Tivicay, huwa għandu jieħu Tivicay mill-aktar fis possibbli, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx fi żmien 4 sigħat. Jekk id-doża li jmiss tkun fi żmien 4 sigħat, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża li tilef u għandu semplicement ikompli bl-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' dolutegravir f'pazjenti minn 65-il sena 'l fuq. Ma hemm l-ebda evidenza li pazjenti anzjani jehtieġu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi (CrCl <30 mL/min, mhux fuq dijaliżi). *Data* mhix disponibbli dwar individwi li jirċievu dijaliżi għalkemm mhumiex mistennija differenzi fil-farmakokinetika f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh grad A jew B). *Data* mhix disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh grad C); għalhekk dolutegravir għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dolutegravir fit-tfal ta' taħt l-4 ġimgħat jew li jiżnu anqas minn 3 kg ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx biżżejjed *data* biex tiġi rakkomandata doża għal dolutegravir f'adolessenti, tfal u trabi rezistenti għal inibitur ta' integrase. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Tivicay jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase, Tivicay għandu preferibbilment jittiehed mal-ikel biex iżid l-esponiment (b'mod partikolari f'pazjenti b'mutazzjonijiet ta' Q148) (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli li jinfirxu jistgħu jinħallu fl-ilma tax-xorb, jew jinbelgħu shaħ mal-ilma tax-xorb.

Meta jinħallu, l-ammont ta' ilma jiddependi fuq in-numru ta' pilloli preskritti. Il-pillola(i) għandha(hom) tithallat(jithalltu) għalkollox qabel tinbela'(jinbelgħu). Madankollu, il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitfarrku. Istruzzjonijiet komprensivi għat-tifrix tal-pillola huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif (ara Struzzjonijiet pass pass għall-użu).

Jekk jibilgħu l-pilloli shaħ, il-pazjenti m'għandhomx jibilgħu aktar minn pillola waħda kull darba, biex inaqqsu r-riskju li jifgaw.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Prodotti mediċinali b'meded terapewtiċi dojq li huma substrati ta' trasportatur tal-kazzjonijiet organiċi 2 (OCT2), li jinkludu iżda mhumiex limitati għal fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine; ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reżistenza għall-klassi ta' integrase ta' tħassib partikolari

Id-deċiżjoni li jintuża dolutegravir fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase għandha tikkunsidra li l-attività ta' dolutegravir hija compromessa b'mod konsiderevoli għar-razez virali li għandhom mutazzjonijiet sekondarji ta' Q148+>2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ara sezzjoni 5.1). Mhux ċert sa liema livell dolutegravir jipprova effikaċja addizzjonali fil-preżenza ta' tali reżistenza għall-klassi ta' integrase (ara sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'dolutegravir, u dawn kienet kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi kultant, disfunzjoni tal-organi, fosthom reazzjonijiet severi tal-fwied. Dolutegravir u prodotti mediċinali oħra ta' sospett għandhom jitwaqqfu immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, raxx sever jew raxx akkumpanjat minn żieda fl-enzimi tal-fwied, deni, telqa ġenerali, għeja, uġiġ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wieċ, esinofilija, anġjoedima). Għandu jiġi mmonitorjat l-istatus kliniku fosthom l-aminotransferases fil-fwied u l-bilirubina. Id-dewmien biex jitwaqqaf it-trattament b'dolutegravir jew sustanzi attivi oħra ta' sospett wara l-bidu tas-sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni allergika ta' periklu għall-ħajja.

Sindrome tar-Riattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patogeni asintomatiċi jew opportunistiċi residwi u tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew taħrix tas-sintomi. Generalment, dawn is-sintomi kienu osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma r-retinite miċ-Ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali, u l-pulmonite kkawżata mill-*Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u jinbeda t-trattament meta jkun meħtieġ. Disturbi awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-ambitu tar-rikostituzzjoni immunitarja, madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bosta xhur wara l-bidu tat-trattament.

Żidiet fil-bijokimika tal-fwied konsistenti mas-sindrome tar-rikostituzzjoni immunitarja kienu osservati f'xi pazjenti koinfettati bl-epatite B u/jew Ċ fil-bidu tat-terapija b'dolutegravir. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-bijokimika tal-fwied f'pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ. Għandha ssir attenzjoni partikolari fil-bidu jew fiż-żamma ta' terapija effettiva għall-epatite B (b'referenza għal-linji gwida dwar it-trattament) meta tinbeda terapija bbażata fuq dolutegravir f'pazjenti ko-infettati bl-epatite B (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li dolutegravir jew kwalunkwe terapija antiretrovirali ohra ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV u li xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet ohra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja bl-esperjenza fit-trattament ta' dan il-mard assoċjat mal-HIV.

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase għandhom jiġu evitati fatturi li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir. Dan jinkludi l-ġhoti fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir (eż. antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju, supplimenti tal-hadid u tal-kalċju, multivitamini u sustanzi indutturi, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease msahha), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort u ċerti prodotti mediċinali antiepilettiċi) (ara sezzjoni 4.5).

Meta jittiehdu mal-ikel, Tivicay u supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hadid jew manjesju jistgħu jittieħdu fl-istess hin. Jekk Tivicay jingħata f'kundizzjonijiet ta' sawm, supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, hadid jew manjesju huma rakkomandati li jittieħdu sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel Tivicay (ara sezzjoni 4.5).

Dolutegravir zied il-konċentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża ta' metformin meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-ġhoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm il-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-kliewi u, għalhekk, huwa importanti li waqt l-ġhoti flimkien ma' dolutegravir tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnegħhija tal-kreatinina fl-istadju 3a [CrCl] 45– 59 mL/min) u

huwa rakkomandat approċċ kawt. Tnaqqis fid-doża ta' metformin għandu jiġi kkunsidrat bis-serjeta'.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattorjali (li tinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, bifosfonati, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem iżjed għoli), kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi f'pazjenti b'mard tal-HIV avvanzat u/jew esponiment fit-tul għas-CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk iħossu wġiħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Parametri tal-piż u parametri metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm tista' sseħħ matul terapija antiretrovirali. Tibdil bħal dan jista', parzjalment ikun relatat mal-kontroll tal-mard u tal-istil tal-hajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti dwar it-trattament tal-HIV. Disturbi fil-lipidi għandhom jiġu ġestiti hekk kif ikun klinikament xieraq.

Lamivudine u dolutegravir

Ir-reġimen ta' żewġ mediċini ta' dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum u lamivudine 300 mg darba kuljum ġie esplorat f'żewġ studji kbar randomizzati u "blinded", GEMINI 1 u GEMINI 2 (ara sezzjoni 5.1). Dan ir-reġimen huwa xieraq biss għat-trattament għal infezzjoni tal-HIV-1 meta ma jkun hemm ebda reżistenza magħrufa jew suspettata għall-klassi ta' inibitur integrase, jew għal lamivudine.

Eċċipjenti

Tivicay fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forum ohra ta' interazzjoni

Effett ta' sustanzi ohra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir

Il-fatturi kollha li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir għandhom jiġu evitati fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase.

Dolutegravir jiġi eliminat prinċipalment permezz tal-metabolizmu minn UGT1A1. Dolutegravir huwa wkoll substrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, u BCRP; għalhekk, prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir (ara Tabella 2). L-għoti fl-istess hin ta' dolutegravir u prodotti mediċinali ohra li jinibixxu dawn l-enzimi jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma (ara Tabella 2).

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas b'ċerti sustanzi kontra l-aċidu (ara Tabella 2).

Effett ta' dolutegravir fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi ohra

In vivo, dolutegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda ta' CYP3A4. Fuq il-baži ta' *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' xi enzim jew trasportatur maġġuri bħal CYP3A4, CYP2C9 u P-gp (għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 5.2).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportatur tal-kazzjonijiet organiċi 2 (OCT2) tal-kliewi u t-trasportatur tal-estrużjoni tal-multimediciċini u t-tossini (MATE) 1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14 % fit-tnehhija tal-krejinina (il-frazzjon sekretorju huwa dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE-1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li t-tnehhija tagħhom tiddependi fuq OCT2 u/jew MATE-1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 3).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi tat-tehid mill-ġdid renali (OAT1) u OAT3. Abbaži tan-nuqqas ta' effett tal-farmakokinetika *in vivo* tas-substrat ta' OAT tenofovir, mhix probabbli inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma gietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li t-tnehhija tagħhom tiddependi fuq OAT3.

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi ma' prodotti mediċinali antiretrovirali u mhux antiretrovirali huma elenkati f'Tabella 3.

Tabella tal-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir u prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin miegħu huma elenkati f'Tabella 2 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-hin bħala “AUC”, il-koncentrazzjoni massima osservata bħala “C_{max}”, koncentrazzjoni fi tmiem l-intervall tad-dożaġġ bħala “C_τ”).

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn il-Mediċini

Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
Sustanzi Antivirali għall-HIV-1		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msaħħa	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msaħħa naqqas il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' etravirine mingħajr inibituri tal-protease msaħħa. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Dolutegravir m'għandux jintuża ma' etravirine mingħajr l-għoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir jew lopinavir/ritonavir f'pazjenti reżistenti għal INI (ara aktar 'l isfel fit-tabella).

Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux efavirenz (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Mhix studjata, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponiment kif osservat b'efavirenz, minhabba l-induzzjoni)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' nevirapine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux nevirapine (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirine ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Tivicay m'għandux jingħata f'doża ta' aktar minn 30 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' atazanavir (ara sezzjoni 5.2) minhabba nuqqas ta' data.

	(inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inibizzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża. Tivicay m'għandux jingħata f'doża ta' aktar minn 30 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' atazanavir (ara sezzjoni 5.2) minħabba nuqqas ta' <i>data</i>
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' tipranavir/ritonavir. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament tad-doża fin-nuqqas ta' reżistenza għall-klassi integrase. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi Antivirali oħra		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi oħra		
<i>Imblokkatur tal-kanal tal-potassium</i>		
Fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine)	Fampridine ↑	L-ġhoti flimkien ta' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża aċċessjonijiet minħabba l-koncentrazzjoni fil-plażma miżjuda ta' fampridine permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; l-ġhoti flimkien ma ġiex studjati. L-ġhoti flimkien ta' fampridine ma' dolutegravir huwa kontraindikat.

<i>Antikonvulsanti</i>		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' carbamazepine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw alternattivi għal carbamazepine f'pazjenti rezistenti għal INI.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Mhix studjata, huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux dawn l-indutturi metabolici f'pazjenti rezistenti għal INI.
<i>Sustanzi antifungali azole</i>		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Mhix studjata)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Abbażi ta' <i>data</i> minn inibituri oħra ta' CYP3A4, mhix mistennija żieda evidenti.
<i>Prodotti mill-hxejjex</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Mhix studjata, huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' St. John's wort. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux St. John's wort f'pazjenti rezistenti għal INI.
<i>Antaċidi u supplimenti</i>		
Antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju għandu jittiehed separat sewwa fil-hin mill-ghoti ta' dolutegravir (minimu ta' sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel).
Supplimenti tal-kalċju (jittiehdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	Meta jittiehed mal-ikel, Tivicay u supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, ħadid jew manjesju jistghu jittiehdu fl-istess hin. - Jekk Tivicay jittiehed fi stat sajjem, dawn is-supplimenti għandhom jittiehdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Tivicay.
Supplimenti tal-ħadid (jittiehdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	It-tnaqqis iddikjarat fl-espożizzjoni għal dolutegravir kien osservat bit-teħid ta' dolutegravir

	(Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	u dawn is-supplimenti waqt kundizzjonijiet ta' sawm. Fl-istat mitmugħ, il-bidliet fl-espożizzjoni wara t-teħid flimkien ma' supplimenti tal-kalċju jew tal-ħadid ġew modifikati mill-effett tal-ikel, li rriżulta f'espożizzjoni simili għal dik miksuba b'dolutegravir amministrat fi stat sajjem
Multivitamini (fihom kalċju, ħadid jew manjesju) (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	
<i>Kortikosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Antidijabetiċi</i>		
Metformin	Metformin ↑ Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg pilloli miksijin b'rita darbtejn kuljum: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minħabba r-riskju akbar ta' aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi minħabba żieda fil-koncentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Antimikobatterċi</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (Induzzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' rifampicin fin-nuqqas ta' reżistenza għall-klassi integrase. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 %	Dolutegravir ma kelli l-ebda effett farmakodinamiku fuq l-Ormon Lutejnizzanti (LH), l-Ormon li Jistimula l-Follikuli (FSH) u progesterone. M'hemmx bżonn ta' aġġustament

	$C_{\max} \downarrow 1 \%$ NGMN $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{\max} \downarrow 11 \%$	fid-doża tal-kontraċettivi orali meta jingħataw fl-istess hin ma' dolutegravir.
<i>Analġesiċi</i>		
Methadone	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Methadone $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_t \downarrow 1 \%$	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-ebda sustanza.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tivicay jista' jintuża fit-tqala jekk klinikament neċessarju.

Ammont kbir ta' data dwar nisa tqal (aktar minn 1000 riżultat espost) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva jew fetu/neonatali.

Żewġ studji kbar ta' sorveljanza tar-riżultat tat-twelid (aktar minn 14,000 riżultat tat-tqala) fil-Botswana (Tsepamo) u Eswatini, u sorsi oħra, ma jindikawx riskju akbar għal difetti fit-tubu newrali wara espożizzjoni għal dolutegravir.

L-inċidenza tad-difetti tat-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1,000 twelid ħaj (0.05-0.1%).

Data mill-istudju Tsepamo ma turi l-ebda differenza sinifikanti fil-prevalenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.11%) fi trabi li ommijiethom kienu qed jiehdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 9,400 espożizzjoni) meta mqabbla ma' daww li kienu qed jiehdu korsijiet antiretrovirali li ma fihomx dolutegravir fil-konċepiment (0.11%), jew meta mqabbla ma' nisa mingħajr HIV (0.07%).

Data mill-istudju Eswatini turi l-istess prevalenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.08%) fi trabi li ommijiethom kienu qed jiehdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 4,800 espożizzjoni), bħal trabi ta' nisa mingħajr HIV (0.08%).

Data analizzata mir-Registru ta' Tqala Antiretrovirali (APR) ta' aktar minn 1000 tqala bi trattament ta' dolutegravir fl-ewwel trimestru ma tindikax riskju miżjud ta' difetti kbar fit-twelid meta mqabbla mar-rata ta' sfond jew nisa bl-HIV.

Fi studji tal-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali, ma ġie identifikat l-ebda riżultat avvers fuq l-iżvilupp, inkluż difetti fit-tubu newrali (ara sezzjoni 5.3).

Fil-bniedem, dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta. F'nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilicali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq it-trabi ta' twelid.

Treddigh

Dolutegravir huwa eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar (gie muri proporzjon medjan ta' dolutegravir fil-ħalib tas-sider għal dak fil-plażma tal-omm ta' 0.033). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fit-trabi tat-twelid/trabi.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa. Studji f'annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' dolutegravir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti għandhom jiġu infurmati li kien hemm rapporti ta' sturdament waqt it-trattament b'dolutegravir. Għandu jitqies l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' dolutegravir meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jsuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa severa, li dehret f'pazjent individwali, kienet reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li kienet tinkludi raxx u effetti severi fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kienu osservati b'riżultat tat-trattament kienu dardir (13 %), dijarea (18 %) u wġiġh ta' ras (13 %).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġburin f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala tal-anqas possibbilment relatati ma' dolutegravir huma elenkati skont is-sistema tal-ġisem, il-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma jistgħux jiġu stmati mid-*data* disponibbli).

Tabella 4 Reazzjonijiet Avversi

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux magħruf	Anemija sideroblastika ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Sindrome tar-Rikostituzzjoni Immuni (ara sezzjoni 4.4) ²
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqađ
	Komuni	Holm abnormali
	Komuni	Depressjoni
	Komuni	Ansjetà
	Mhux komuni	Attakk ta' paniku
	Mhux komuni	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, tentattiv ta' suwiċidju* *b' mod partikolari f' pazjenti bi storja medika eżistenti minn qabel ta' depressjoni jew mard psikjatriku.
	Rari	Suwiċidju rrealizzat* *speċjalment f' pazjenti b' passat mediku eżistenti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir
	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Rimettar
	Komuni	Gass fl-istonku
	Komuni	Uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome
	Komuni	Uġiġħ addominali
	Komuni	Skumdità addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u/jew fl-Aspartate aminotransferase (AST)
	Mhux komuni	Epatite
	Rari	Insuffiċjenza epatika akuta, żieda fil-bilirubina ³
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx
	Komuni	Ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artralġja
	Mhux komuni	Mijalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni	Gheja
Investigazzjonijiet		
	Komuni	Żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK), żieda fil-piż

¹anemija sideroblastika reversibbli giet irrappurtata b'reġimi li fihom dolutegravir. Il-kontribut ta' dolutegravir f'dawn il-każijiet mhux ċar.

²ara hawn isfel taht Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi.

³flimkien ma' żieda fit-transaminases.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Bidliet fil-bijokimika tal-laboratorju

Iż-żidiet fil-kreatinina fis-serum sehhew fi żmien l-ewwel ġimgħa ta' trattament b'dolutegravir u baqgħu stabbli tul 48 ġimgħa. Kienet osservata bidla medja ta' 9.96 µmol/L mil-linja bażi wara 48 ġimgħa ta' kura. Iż-żidiet fil-kreatinina kienu komparabbli minn diversi terapiji ta' sfond. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti billi ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew Ċ

Fl-istudji ta' Fażi III, pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ kienu permessi li jirreġistraw bil-kundizzjoni li t-testijiet fil-linja bażi tal-kimika tal-fwied ma kinux jaqbu 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati bl-epatite B u/jew Ċ kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr ko-infezzjoni tal-epatite B jew Ċ, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kienu aktar għoljin fis-sottogrupp li kellu ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ għall-gruppi kollha ta' trattament. F'xi pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ kienu osservati żidiet fil-kimika tal-fwied, konsistenti mas-sindrome tar-rikostituzzjoni immunitarja, fil-bidu tat-terapija b'dolutegravir, b'mod partikolari f'dawk li t-terapija kontra l-epatite B tagħhom kienet imwaqqfa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome riattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'defiċjenza immunitarja severa fil-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwi. Kienu rrappurtati wkoll disturbi awtoimmunitarji (bħall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis); madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejtnu bosta xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tad-*data* disponibbli mill-istudji P1093 (ING112578) u ODYSSEY (201296) li għaddejjin f'172 tarbija, tfal u adolexxenti (ta' 4 ġimgħat jew aktar, sa anqas minn 18-il sena, u jiżnu mill-anqas 3 kg), li rċewew id-dożi rakkomandati ta' pilloli li jinfirxu jew pilloli miksijin b'rita darba kuljum, ma kienx hemm tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi minbarra dawk osservati fil-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla** f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Attwalment hemm esperjenza limitata dwar doża eċċessiva b’ dolutegravir.

L-esperjenza limitata ta’ dożi singoli aktar għoljin (sa 250 mg pilloli miksijin b’rita f’individwi b’saħħithom) ma żvelat l-ebda sintomi jew sinjali speċifiċi, appart minn daww elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli. Ma hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta’ dolutegravir. F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata trattament ta’ sostenn b’monitaraġġ xieraq, kif meħtieġ. Billi dolutegravir jehel haġna mal-proteini tal-plażma, mhuwiex probabbli li se jitneħħa b’mod sinifikanti permezz ta’ dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AJ03

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Dolutegravir jinibixxi l-integrase tal-HIV billi jehel mas-sit attiv tal-integrase u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-linja (strand) tal-integrazzjoni tad-Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta’ replikazzjoni tal-HIV.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali f’kultura ta’ ċelloli

L-IC₅₀ għal dolutegravir f’diversi razez tal-laboratorju meta ntuża PBMC kien 0.5 nM, u meta ntużaw ċelloli MT-4 din varjat minn 0.7-2 nM. Kienu osservati IC_{50s} għal iżolati kliniċi mingħajr l-ebda differenza kbira bejn is-sottotipi; f’għabra ta’ 24 iżolat tal-HIV-1 tal-gruppi A, B, C, D, E, F u G u l-grupp O, il-valur IC₅₀ medju kien 0.2 nM (medda 0.02-2.14). L-IC₅₀ għal 3 iżolati tal-HIV-2 kien 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

Attività antivirali f’kombinazzjoni ma’ sustanzi antivirali oħra

Ma dehrux effetti antagonistiċi *in vitro* b’ dolutegravir u sustanzi antiretrovirali oħra ttestjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc u raltegravir. Barra minn hekk, ma dehrux effetti antagonistiċi għal dolutegravir u adefovir, u ribavirin ma kellu l-ebda effett apparenti fuq l-attività ta’ dolutegravir.

Effett fuq is-serum tal-bniedem

F’100 % serum tal-bniedem, il-qalba medja fil-protein fold kienet ta’ 75 fold, li rriżultat f’IC90 aġġustat għall-proteini ta’ 0.064 ug/mL.

Reżistenza

Reżistenza in vitro

Intuża l-passaġġ serjali biex tiġi studjata l-evoluzzjoni tar-reżistenza *in vitro*. Meta ntużat ir-razza tal-laboratorju HIVIII matul passaġġ fuq 112-il jum, il-mutazzjonijiet magħżula dehru bil-mod, b'sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet S153Y u F, li rriżultaw f'bidla massima tal-fold fis-suxxettibilità ta' 4 (medda 2-4). Dawn il-mutazzjonijiet ma ntgħażlux f'pazjenti ttrattati b'dolutegravir fl-istudji kliniċi. Meta ntużat ir-razza NL432, intgħażlu l-mutazzjonijiet E92Q (FC 3) u G193E (ukoll FC 3). Il-mutazzjoni E92Q intgħażlet f'pazjenti li kellhom reżistenza diġà eżistenti għal raltegravir li mbagħad ġew ittrattati b'dolutegravir (elenkata bħala mutazzjoni sekondarja għal dolutegravir).

F'esperimenti ohra ta' għażla fejn intużaw iżolati kliniċi tas-sottotip B, il-mutazzjoni R263K dehret fil-ħames iżolati kollha (wara 20 ġimgħa u suċċessivament). F'iżolati tas-sottotip C (n=2) u A/G (n=2), is-sostituzzjoni ta' integrase R263K intgħażlet f'iżolat wieħed, u G118R f'żewġ iżolati. R263K ġiet irrappurtata minn żewġ pazjenti individwali li kienu ħadu ART iżda li ma kinux ħadu INI, bis-sottotipi B u C fil-programm kliniku, iżda mingħajr effetti fuq is-suxxettibilità ta' dolutegravir *in vitro*. G118R tbaxxi s-suxxettibilità għal dolutegravir f'mutanti diretti mis-sit (FC 10), iżda ma nstabitx f'pazjenti li rċevew dolutegravir fil-programm ta' Fażi III.

Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q u T66I) ma jaffettwawx is-suxxettibilità *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi. Meta mutazzjonijiet elenkati bħala mutazzjonijiet sekondarji assoċjati mal-inibituri ta' integrase (għal raltegravir/elvitegravir) jiġu miżjudi ma' dawn il-mutazzjonijiet primarji f'esperimenti b'mutanti diretti mis-sit, is-suxxettibilità għal dolutegravir xorta ma tinbidilx (FC <2 vs virus fl-istat naturali (wild type)), ħlief fil-każ tal-mutazzjoni Q148, fejn tidher FC ta' 5-10 jew oġġla bil-kombinazzjoni ta' mutazzjonijiet sekondarji. L-effett mill-mutazzjonijiet Q148 (H/R/K) ġie vverifikat ukoll f'esperimenti tal-passaġġ b'mutanti diretti mis-sit. F'passaġġ serjali bir-razza NL432, li beda bil-mutanti diretti mis-sit li kellhom N155H jew E92Q, ma dehret l-ebda għażla ulterjuri ta' reżistenza (FC mhux mibdul madwar 1). B'kuntrast, meta l-bidu kien b'mutanti li kellhom il-mutazzjoni Q148H (FC 1), dehru varjetà ta' mutazzjonijiet sekondarji b'żieda konsegwenti fl-FC għal valuri ta' >10.

Ma ġiex stabbilit valur fenotipiku ta' qtugħ il-linja klinikament rilevanti (FC vs virus fl-istat naturali); ir-reżistenza ġenotipika kienet fattur ta' tbassir ahjar għar-riżultat.

Seba' mija u ħames iżolati reżistenti għal raltegravir minn pazjenti li kienu ħadu raltegravir qabel ġew analizzati għas-suxxettibilità għal dolutegravir. Dolutegravir għandu <10 FC kontra 94 % tas-705 iżolati kliniċi.

Reżistenza in vivo

F'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs f'Fażi IIB u Phase III u li ma kinux irċevew trattament qabel, ma deher l-ebda żvilupp ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase, jew għall-klassi tal-NRTI (n=1118, segwitu ta' 48-96 ġimgħa). F'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel li kienu qed jirċievu dolutegravir + lamivudine fl-istudji GEMINI sa ġimgħa 144 (n=716), ma ntwera l-ebda żvilupp ta' reżistenza għall-klassi ta' integrase, jew għall-klassi NRTI.

F'pazjenti b'terapiji preċedenti li ma ħadmux, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrase (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inibituri ta' integrase f'4/354

pazjent (segwitu 48 ġimgħa) ittrattati b'dolutegravir, li ngħata flimkien ma' terapija ta' sfond (BR) magħżula mill-investigatur. Minn dawn l-erbgha, żewġ individwi kellhom sostituzzjoni ta' integrase R263K unika, b'FC massimu ta' 1.93, individwu wieħed kellu sostituzzjoni ta' integrase V151V/I polimorfika, b'FC massimu ta' 0.92, u individwu wieħed kellu mutazzjonijiet ta' integrase diġà eżistenti u huwa preżunt li kellu integrase jew infettat b'virus reżistenti għall-integrasi permezz ta' trasmissjoni. Il-mutazzjoni R263K intgħażlet ukoll *in vitro* (ara aktar 'il fuq).

Fil-preżenza ta' reżistenza għall-klassi ta' integrasi (studju VIKING-3) dawn il-mutazzjonijiet ġew magħżula fi 32 pazjent b'falliment viroloġiku definit mill-protokoll sa Ġimgħa 24 u b'ġenotipi akkoppjati (kollha ttrattati b'doża ta' 50 mg ta' dolutegravir pilloli miksijin b'rita darbtejn kuljum + sustanzi ta' sfond ottimizzati): 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), and N155H (n=1) and E157E/Q (n=1). Ir-reżistenza ta' integrasi li ħarġet mit-trattament ġeneralment deheret f'pazjenti bi storja tal-mutazzjoni Q148 (linja bażi jew storika). Hames individwi oħra esperjenzaw PDVF bejn il-ġimgħat 24 u 48, u 2 minn dawn il-5 kellhom mutazzjonijiet emergenti għat-trattament. Mutazzjonijiet jew tahlitiet li żviluppaw mit-trattament osservati kienu L74I (n=1), N155H (n=2).

L-istudju VIKING-4 eżamina lil dolutegravir (flimkien ma' terapija ottimizzata ta' sfond) f'individwi b'reżistenza ġenotipika primarja għal INIs fl-Iskrining fi 30 individwu. Il-mutazzjonijiet emergenti mit-trattament osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fl-istudju VIKING-3.

F'pazjenti b'terapiji preċedenti li ma ħadmx, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrasi, kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inibituri ta' integrasi f'5/159 pazjent ittrattati b'dolutegravir, mogħti flimkien ma' terapija ta' sfond magħżula mill-investigatur. Minn dawn il-hamsa, 4 parteċipant kellhom sostituzzjonijiet addizzjonali assoċjati mal-integrasi kif ġej: L74M, E138E/K, E92E/Q u T66I. Erbgha mill-5 parteċipanti b'G118R emergenti kellhom *data* fenotipika disponibbli. L-FC ta' dolutegravir (bidla tal-fold meta mqabbel mal-virus tat-tip selvaġġ għal dawn l-erba' parteċipanti varjat minn 6 sa 25 darba.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma dehrux effetti rilevanti fuq l-intervall QTc b'dożi li jaqbzu d-doża klinika b'madwar tliet darbiet.

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti li ma ħadux trattament qabel

L-effikaċja ta' dolutegravir f'persuni infettati bl-HIV li ma ħadux terapija qabel hija bbażata fuq l-analizijiet ta' *data* fuq 48 ġimgħa minn żewġ provi aleatorji, internazzjonali, double-blind u kkontrollati bis-sustanza attiva, SPRING-2 (ING113086) u SINGLE (ING114467). Dan huwa appoġġat minn *data* ta' 96 ġimgħa minn studju b'tikketta mikxufa, randomizzat u kkontrollat b'mod attiv FLAMINGO (ING114915) u *data* addizzjonali mill-fażi tat-tikketta mikxufa ta' SINGLE għal 144 ġimgħa. L-effikaċja ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine fl-adulti hija appoġġata minn *data* tal-punt finali primarju ta' 144 ġimgħa minn żewġ studji identiċi ta' 148 ġimgħa, randomizzati, multiċentriċi, double-blind, mhux ta' inferjorità GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543).

Fi SPRING-2, 822 persuna adulta ġew magħżula b'mod aleatorju u ngħataw mill-anqas doża waħda ta' dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum jew raltegravir (RAL) 400 mg darbtejn kuljum, it-tnejn mogħtija jew ma' ABC/3TC jew ma' TDF/FTC. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet 36 sena, 14 % kienu nisa, 15 % ma kinux bojod, 11 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ u 2 % kienu CDC ta' Klassi C, dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament.

F'SINGLE, 833 persuna ġew magħżula b'mod aleatorju u rċewew mill-anqas doża waħda ta' dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum ma' doża fissa ta' abacavir-lamivudine (Dolutegravir + ABC/3TC) jew doża fissa ta' efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet 35, 16 % kienu nisa, 32 % ma kinux bojod, 7 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite C u 4 % kienu CDC ta' Klassi C, dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament.

Ir-riżultati f'Ġimgha 48 (inklużi r-riżultati skont il-kovarjati prinċipali fil-linja bażi) għal SPRING-2 u SINGLE huma murija f'Tabella 5.

Tabella 5 Rispons fi SPRING-2 u SINGLE wara 48 Ġimgha (Algoritmu ritratt, <50 kopja/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg Darba Kuljum + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Darbtejn Kuljum + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC Darba Kuljum N=414	EFV/TDF/FTC Darba Kuljum N=419
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88 %	85 %	88 %	81 %
Differenza fit-Trattament*	2.5 % (95% CI: -2.2%, 7.1%)		7.4 % (95% CI: 2.5 %, 12.3 %)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	8%	5 %	6%
Tagħbija Virali fil-Linja Bażi (cps/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 %)
CD4+ fil-Linja bażi (ċelloli/ mm³)				
<200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 sa <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 backbone				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sess				
Irgiel	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Nisa	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Razza				
Bojod	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afrikan-Amerika/Nisel Afrikan/Oħrajn	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)

Età (snin)				
<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 %)
Bidla medja fis-CD4 mil-linja baži	230	230	246†	187‡
* Agġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja baži. † Jinkludi pazjenti li bidlu l-BR għal klassi ġdida jew bidlu BR mhux permessa skont il-protokoll jew minhabba nuqqas ta' effikaċja qabel Ġimgħa 48 (għal SPRING-2 biss), pazjenti li waqqfu t-trattament qabel Ġimgħa 48 minhabba nuqqas jew telf tal-effikaċja u persuni li kellhom ≥50 kopja fil-perjodu ta' 48 ġimgħa. ‡ Id-differenza medja aġġustata bejn il-kuri kienet statistikament sinifikanti (p<0.001)				

F'Ġimgħa 48, dolutegravir ma kienx inferjuri għal raltegravir fl-istudju SPRING-2, u fl-istudju SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC kien superjuri għal efavirenz/TDF/FTC (p=0.003), Tabella 5 fuq. F'SINGLE, il-hin medjan għat-trażzin virali kien iqsar fil-pazjenti ttrattati b'dolutegravir (28 vs 84 jum, (p<0.0001, analiżi speċifikata minn qabel u aġġustata għall-multipliċità).

Fil-ġimgħa 96, ir-rizultati kienu konsistenti ma dawk li dehru fil-ġimgħa 48. Fi SPRING-2, dolutegravir kien għadu mhux inferjuri għal raltegravir (trażzin virali f'81 % vs 76 % tal-pazjenti), u b'bidla medja fl-għadd ta' CD4 ta' 276 vs 264 ċelloli/mm³, rispettivament. F'SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC xorta kien għadu superjuri għal EFV/TDF/FTC (trażzin virali fi 80 % vs 72 %, differenza fit-trattament 8.0 % (2.3, 13.8), p=0.006, u b'bidla medja aġġustata fl-għadd ta' CD4 ta' 325 vs 281 ċelloli/mm³, rispettivament. Wara 144 ġimgħa fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażzin viroloġiku inżamm, il-fergħa ta' dolutegravir + ABC/3TC (71 %) kienet superjuri għall-fergħa EFV/TDF/FTC (63 %), id-differenza fit-trattament kienet 8.3 % (2.0, 14.6).

Fi FLAMINGO (ING114915), studju bit-tikketta mikxufa, randomizzat u kkontrollat b'mod attiv, 484 adult li qatt ma ħadu trattament qabel infettati bl-HIV-1 irċewew doża waħda ta' jew dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum (n=242) jew darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg darba kuljum (n=242), it-tnejn mogħtija jew ma' ABC/3TC jew ma' TDF/FTC. Fil-linja baži, l-età medjana tal-pazjent kienet ta' 34 sena, 15 % kienu nisa, 28 % kienu mhux bojod, 10 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ, u 3 % kienu CDC Klassi C; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. It-trażzin viroloġiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir (90 %) kien superjuri għall-grupp DRV/r (83 %) fi 48 ġimgħa. Id-differenza aġġustata fil-proporzjon u 95 % CI kienu 7.1 % (0.9, 13.2), p=0.025. F'96 ġimgħa, it-trażzin viroloġiku fil-grupp ta' dolutegravir (80 %) kien superjuri għall-grupp DRV/r (68 %), (differenza aġġustata fit-trattament [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12.4 %; 95 % CI: [4.7, 20.2].

Fl-istudji GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543), studji identiċi ta' 148 ġimgħa, randomizzati, double-blind, 1433 individwu adulti li qatt ma rċewew trattament antiretrovirali infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati għal jew reġimen b'żewġ mediċini ta' dolutegravir 50 mg u lamivudine 300 mg darba kuljum, jew għal reġimen ta' tliet mediċini ta' dolutegravir 50 mg darba kuljum ma' doża fissa ta' TDF/FTC. L-individwi ġew irreġistrati b'HIV-1 RNA fil-plażma fl-iskrinjar ta' 1000 c/mL sa ≤500,000 c/mL. Fil-linja baži, fl-analiżi miġbura, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 33 sena, 15 % kienu nisa, 31 % kienu mhux Bojod, 6 % kellhom koinfezzjoni bl-epatite C u 9 % kellhom CDC ta' Stadju 3. Madwar wieħed minn kull tliet pazjenti kienu infettati b'HIV ta' sottotip mhux B; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Is-soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir u

lamivudine ma kinitx inferjuri għall-grupp ta' dolutegravir u TDF/FTC wara 48 ġimgħa, kif muri f' Tabella 5. Ir-riżultati tal-analiżi miġbura kienu konformi ma' dawk tal-istudji individwali, li fihom intlaħaq il-punt tat-tmiem primarju (differenza fil-proporzjon ta' <50 kopja/mL fl-HIV-1 RNA fil-plażma f' ġimgħa 48 abbażi tal-algoritmu Snapshot). Id-differenza aġġustata kienet ta' - 2.6% (95% CI: -6.7; 1.5) għal GEMINI-1 u -0.7% (95% CI: -4.3; 2.9) għal GEMINI-2 b'margini ta' noninferjorità speċifikat minn qabel ta' 10%.

Tabella 6 Rispons (<50 kpj/mL, snapshot) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Ġimgħa 48.

	DTG + 3TC (N=716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Il-pazjenti kollha	655/716 (91)	669/717 (93)
	diff aġġustata -1.7% (CI95-4.4, 1.1) ^a	
Skont BL HIV-1 RNA		
≤100,000 kpj/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100,000 kpj/mL	129/140 (92)	138/153 (90)
Skont CD4+		
≤200 c/ mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm3	605/653 (93)	618/662 (93)
Skont is-sottotip tal-HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Mhux B	231/249 (93)	217/229 (95)
Fegġ mill-ġdid tal-marda sa ġimgha 48 ^b		
	6 (<1)	4 (<1)
Bidla medja fl-ġhadd ta' CD4 mil-linja bażi f'Ġimgha 48, c/ mm3		
	224	217

^a aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' BL: HIV-1 RNA fil-plażma (≤100,000 kpj/mL vs. >100,000 kpj/mL) u l-ġhadd ta' ċelluli CD4+ (≤200 ċellula/mm3 vs. >200 ċellula /mm3).

^b Livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma ikkonfermati għal ≥200 kpj/mL wara soppressjoni kkonfermata preċedenti għal <200 kpj/mL.

Wara 96 ġimgħa u wara 144 ġimgħa fl-istudji GEMINI, il-limitu l-baxx tan-95% intervall ta' kunfidenza għad-differenza aġġustata fit-trattament tal-proporzjon ta' suġġetti b'HIV-1 RNA <50 kopja/mL (ritratt) kien akbar mill-margni ta' non-inferjorità ta' -10%, għall-istudji individwali kif ukoll għall-analiżi miġbura, ara Tabella 7.

Tabella 7 Riżultati Viroloġiċi (algoritmu ritratt) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Ġimghat 96 u 144

	GEMINI-1 u GEMINI-2 Data Miġbura*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Ġimgha 96		Ġimgha 144	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	86%	90%	82%	84%
Differenza fit-Trattament[†] (95% intervalli ta' kunfidenza)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku	3%	2%	3%	3%
<u>Raġunijiet</u>				
Data f'dan il-perjodu, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Twaqqaf, nuqqas t'effikaċja	1%	<1%	1%	<1%
Twaqqaf, raġunijiet oħra, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Tibdil f'ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Ebda data viroloġika fil-perjodu Ġimgha 96/Ġimgha 144	11%	9%	15%	14%
<u>Raġunijiet</u>				
L-istudju twaqqaf minhabba AE jew mewt	3%	3%	4%	4%
L-istudju twaqqaf minhabba raġunijiet oħra	8%	5%	11%	9%
Ma sarx segwitu	3%	1%	3%	3%
Il-kunsens ġie irtirat	3%	2%	4%	3%
Devjazzjonijiet mill-protokoll	1%	1%	2%	1%
Deċiżjoni tal-ispeċjalisti	1%	<1%	2%	1%
Data nieqsa fil-perjodu, waqt l-istudju	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=Dolutegravir * Ir-riżultati fil-ġabra t'analizi huma simili għal dawk fl-istudji individwali. † Skont analizi ta' CMH-stratifikat b'aġġustament għall-fattori ta' stratifikazzjoni fil-linja bażi li ġejjin: HIV-1 RNA fil-plażma (≤100,000 k/mL vs. >100,000 k/mL) u għadd taċ-ċelluli CD4+ (≤200 celluli/mm ³ vs. >200 celluli/mm ³). Il-ġabra t'analizi kienet ukoll stratifikata skont l-istudju. Evalwata bl-użu ta' margni ta' non-inferjorità ta' 10%. N = Numru ta' suġġetti f'kull grupp ta' trattament				

Iż-żieda medja fl-għadd taċ-ċelluli T CD4+ sa ġimgha 144 kienet ta' 302 celluli/mm³ fil-fergħa ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine u ta' 300 celluli/mm³ fil-fergħa ta' dolutegravir flimkien ma' tenofovir/emtricitabine.

Reżistenza emergenti għat-trattament f'pazjenti mhux ittrattati qabel fejn it-terapija ma rnexxiex fuqhom

Tul 96 ġimgha fi SPRING-2 u FLAMINGO u 144 ġimgha f'SINGLE, ebda każ ta' reżistenza primarja emergenti għat-trattament għall-klassi ta' integrase jew NRTI ma deher fil-fergħat li kien fihom dolutegravir. Għall-fergħat komparaturi, l-istess nuqqas ta' reżistenza emergenti għat-trattament kien ukoll il-każ għal pazjenti ttrattati b'darunavir/r fi FLAMINGO. Fi SPRING-2, erba' pazjenti fil-fergħa ta' RAL fallelw il-kura b'mutazzjonijiet kbar tal-NRTI u individwu wiehed żviluppa reżistenza għal raltegravir; f'SINGLE, sitt pazjenti fil-fergħa ta' EFV/TDF/FTC fallelw it-trattament b'mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għall-NNRTI u wiehed żviluppa mutazzjoni kbira tal-NRTI. Matul 144 ġimgha fl-istudji GEMINI-1 u GEMINI-2, ma kien

osservat l-ebda każ ta' rezistenza emergenti għall-klassi ta' integrase jew NRTI jew fil-fergħat ta' Dolutegravir+3TC jew tal-komparatur Dolutegravir+TDF/FTC.

Pazjenti b'falliment ta' trattament preċedenti, iżda li ma kinux esposti għall-klassi ta' integrase
 Fl-istudju internazzjonali multiċentriku, double-blind SAILING (ING111762), 719 adult b'terapija antiretrovirali (ART) infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati u rċewew dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum jew raltegravir 400 mg darbtejn kuljum b'reġim ta' sfond magħżul mill-investigatur li jikkonsisti minn sa 2 sustanzi (inkluż mill-inqas aġent attiv b'mod shiħ wiehed). Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 43 sena, 32 % kienu nisa, 50 % kienu mhux bojod, 16 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ, u 46 % kienu CDC tal-Klassi C. Il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas żewġ rezistenza għall-klassi ART, u 49 % tal-individwi kellhom mill-inqas 3 rezistenza għall-klassi ART fil-linja bażi.

Ir-rizultati f'Ġimgha 48 (inklużi r-rizultati skont il-kovarjanti ewlenin fil-linja bażi) għal SAILING huma murija f'Tabella 8.

Tabella 8 Rispons f'SAILING wara 48 Ġimgha (Algoritmu ritratt, <50 kopja/mL)

	Dolutegravir 50 mg Darba Kuljum + BR N=354§	RAL 400 mg Darbtejn Kuljum + BR N=361§
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	71%	64%
Differenza aġġustata bejn it-trattamenti‡	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku	20%	28%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont il-kovarjati fil-linja bażi		
Tagħbija Virali fil-Linja Bażi (kopji/mL)		
≤50,000 kopja/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50,000 kopja/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ fil-linja bażi (ċelloli/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 sa <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 sa <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (73%)
Terapija ta' Sfond		
Punteġġ tas-Suxxettibilità Ġenotipika* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Punteġġ tas-Suxxettibilità Ġenotipika* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Użu ta' DRV fit-terapija ta' sfond		
Ebda użu ta' DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Użu ta' DRV ma' mutazzjonijiet PI primarji	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Użu ta' DRV mingħajr mutazzjonijiet PI primarji	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sess		
Irgiel	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Nisa	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Razza		
Bojod	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afrikan-Amerika/Nisel Afrikan/Oħrajn	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Età (snin)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)

≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Sottotip ta' HIV		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Oħrajn†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Żieda medja fiċ-ċellola T CD4+ (ċelloli/mm ³)	162	153
‡ Agġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja bażi. § 4 persuni kienu esklużi mill-analiżi tal-effikaċja minhabba l-integrità tad-data f'wieħed mis-siti tal-istudju *Il-Punteġġ tas-Suxxettibilità Ġenotipika (GSS) ġie definit bħala n-numru totali ta' ARTs fil-BR li iżolat virali ta' individwu wera suxxettibilità għalihom fil-linja bażi, abbażi ta' testijiet tar-reżistenza ġenotipika. †Gruppi oħra kienu jinkludu: Il-kumpless (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), l-oħrajn kollha <10.		

Fl-istudju SAILING, is-soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA ta' <50 kopja/mL) fil-grupp ta' Tivicay (71 %) kienet statistikament superjuri għall-grupp li ħadu raltegravir (64 %), f'Ġimgħa 48 (p=0.03).

Statistikament, numru anqas ta' individwi f'leżjoni it-terapija minhabba reżistenza ta' integrase li ħarġet mit-trattament fuq Tivicay (4/354, 1 %) milli fuq raltegravir (17/361, 5 %) (p=0.003) (irreferi għas-sezzjoni 'Reżistenza in vivo' aktar 'il fuq għad-dettalji).

Pazjenti b'falliment ta' trattament preċedenti li kien jinkludi inibitur ta' integrase (u reżistenza għall-klassi ta' integrase)

Fl-istudju multiċentri, open-label, single-arm VIKING-3 (ING112574), persuni infettati bl-HIV-1 li kienu ħadu ART qabel u li kellhom falliment viroloġiku u evidenza kurrenti jew storika ta' reżistenza għal raltegravir u/jew elvitegravir irċewew doża ta' 50 mg ta' Tivicay pilloli miksijin b'rita darbtejn kuljum mat-terapija ta' sfond kurrenti li ma ħadmitx, għal 7 ijiem iżda b'ART ta' sfond ottimizzata minn Jum 8. L-istudju rreġistra 183 pazjent, 133 b'reżistenza għall-INI fl-Iskrining u 50 b'evidenza storika biss ta' reżistenza u mhux reżistenza (fl-iskrining). Raltegravir/elvitegravir kien parti mit-terapija kurrenti li ma ħadmitx f'90/183 pazjent (parti mit-terapiji preċedenti li ma ħadmix fl-oħrajn). Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 48 sena, 23 % kienu nisa, 29 % ma kinux bojod, u 20 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ. Is-CD4+ medjan fil-linja bażi kien ta' 140 ċellola/mm³, id-dewmien medjan tal-ART preċedenti kien ta' 13-il sena, u 56 % kienu CDC ta' Klassi C. Il-pazjenti wrew reżistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linja bażi: 79 % kellhom ≥2 NRTI, 75 % ≥1 NNRTI, u 71 % ≥2 mutazzjonijiet maġġuri ta' PI; 62 % kellhom virus mhux R5.

Il-bidla medja fl-HIV RNA f'jum 8 (endpoint primarju) kienet ta' -1.4log₁₀ kopji/mL (95% CI -1.3 – -1.5log₁₀, p<0.001). Ir-rispons kien assoċjat ma' passaġġ ta' mutazzjoni tal-INI fil-linja bażi, kif muri f'Tabella 9.

Tabella 9 Rispons viroloġiku (jum 8) wara 7 ijiem ta' monoterapija funzjonali, f'pazjenti b'RAL/EVG bhala parti mit-terapija kurrenti li ma hadmitx, VIKING 3

Parametri fil-linja bażi	Dolutegravir 50 mg BID N=88		
	n	HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL Medju (SD) fil- Plażma	Medjan
Grupp b'mutazzjoni IN derivata fil-linja bażi b' RAL/EVG kontinwu			
Mutazzjoni primarja għajr Q148H/K/R ^a	48	-1.59 (0.47)	-1.64
Q148+1 mutazzjoni sekondarja ^b	26	-1.14 (0.61)	-1.08
Q148+≥2 mutazzjonijiet sekondarji ^b	14	-0.75 (0.84)	-0.45
*Minn 98 fuq RAL/EVG bhala parti mill-kors li ma rnexxiex attwali, 88 kellhom mutazzjonijiet IN primarji li setghu jinkixfu fil-Linja bażi u riżultat ta' RNA ta' HIV-1 tal-Plasma ta' Jum 8 għal evalwazzjoni ^a Inklużi mutazzjonijiet primarji ta' rezistenza IN, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b Mutazzjonijiet sekondarji minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

F'pazjenti minghajr mutazzjonijiet primarji identifikati fil-linja bażi (N=60) (jiġifieri RAL/EVG ma kienx parti mit-terapija kurrenti li ma hadmitx) kien hemm tnaqqis ta' 1.63 log₁₀ fit-tagħbija virali f'jum 8.

Wara l-fażi ta' monoterapija funzjonali, il-pazjenti kellhom l-opportunità li jerġgħu jottimizzaw it-terapija ta' sfond tagħhom meta jkun possibbli. Fuq il-baži ta' *data* ta' 24 ġimgha għall-183 pazjent kollha, 126 (69 %) kellhom <50 kopja/mL RNA f'Ġimgha 24 (Algoritmu ritratt). Il-pazjenti li waqqfu t-terapija b'dolutegravir għal raġunijiet ta' nuqqas ta' effikaċja, jew li kienu devjazzjonijiet mill-protokoll għal dożaġġ hażin ta' dolutegravir jew użu ta' medikazzjoni pprojbata huma esklużi fl-analiżi tal-popolazzjoni b'Riżultati Viroloġiku (VO). Ir-rispons korrispondenti għall-popolazzjoni VO kien ta' 75 % (120/161, ġimgha 24) u 69 % (111/160, ġimgha 48).

Ir-rispons kien aktar baxx meta l-mutazzjoni Q148 kienet preżenti fil-linja bażi, u b'mod partikolari fil-preżenza ta' ≥2 mutazzjonijiet sekondarji, Tabella 10. Il-punteġġ tas-suxxettibilità globali (OSS) tat-terapija ta' sfond ottimizzata (OBR) ma kienx assoċjat mar-rispons ta' Ġimgha 24, u lanqas mar-rispons fil-ġimgha 48.

Tabella 10 Rispons skont ir-Reżistenza tal-linja bażi, VIKING-3. Popolazzjoni VO (HIV-1 RNA <50 c/mL, algoritmu ritratt)

	Ġimgha 24 (N=161)					Ġimgha 48 (N=160)
Grupp b'Mutazzjoni IN derivata	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total

L-ebda mutazzjoni IN primarja ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Mutazzjoni primarja iżda mhux Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + mutazzjoni sekondarja 1 ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥2 mutazzjonijiet sekondarji ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Evidenza storika jew fenotipika ta' rezistenza INI biss. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: rezistenza ġenotipika u fenotipika kombinati (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Il-bidla medjana fl-ġhadd ta' ċelluli T CD4+ mil-linja bażi għal VIKING-3 ibbażat fuq *data* osservata kienet ta' 61 ċelluli/mm³ f'Ġimgha 24 u 110 ċelluli/mm³ f'Ġimgha 48.

Fl-istudju double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, VIKING-4 (ING116529), 30 persuna adulta infettati bl-HIV-1, li kienu hađu ART qabel u li kellhom rezistenza ġenotipika primarja għall-INIs fl-Iskrining, ġew randomizzati sabiex jirċievu dolutegravir 50 mg pilloli miksiġin b'rita darbtejn kuljum jew plaċebo mat-terapija kurrenti li ma hadmitx, għal 7 ijiem segwit minn fażi open label bil-persuni kollha jirċievu dolutegravir. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 49 sena, 20 % kienu nisa, 58 % ma kinux bojod, u 23 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C. Is-CD4+ medjan fil-linja bażi kien ta' 160 ċellola/mm³, id-dewmien medjan tal-ART preċedenti kien ta' 13-il sena, u 63 % kienu CDC tal-Klassi C. L-individwi wrew rezistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linja bażi: 80 % kellhom ≥2 NRTI, 73 % ≥1 NNRTI, u 67 % ≥2 mutazzjonijiet maġġuri ta' PI; 83 kellhom virus mhux R5. Sittax minn 30 individwu (53 %) kellhom virus Q148 fil-linja bażi. L-endpoint primarju f'Jum 8 wera li dolutegravir 50 mg pilloli miksiġin b'rita darbtejn kuljum kien superjuri għall-plaċebo, b'differenza medja aġġustata bejn it-trattamenti għall-bidla mil-Linja bażi fl-HIV-1 RNA fil-Plażma ta' -1.2 log₁₀ kopji/mL (95% CI -1.5 - -0.8 log₁₀ kopji/mL, p<0.001). Ir-risponsi ta' jum 8 f'dan l-istudju kkontrollat bil-plaċebo kienu kompletament konsistenti ma' dawk li deheru f'VIKING-3 (mhux ikkontrollat bil-plaċebo), inkluż skont il-kategoriji ta' rezistenza ta' integrase fil-linja bażi. Fil-ġimgha 48, 12/30 (40 %) individwu kellhom HIV-1 RNA <50 kopja/mL (ITT-E, Algoritmu snapshot).

F'analizi kombinata ta' VIKING-3 u VIKING-4 (n=186, popolazzjoni VO), il-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA <50 kopja/mL fil-Ġimgha 48 kien ta' 126/186 (68 %). Il-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA <50 kopja/mL kien ta' 96/126 (76 %) għall-ebda mutazzjonijiet Q148, 22/41 (54 %) għal Q148+1 u 5/19 (26 %) għal mutazzjonijiet sekondarji Q148+≥2.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju multicentri, open-label ta' Fażi I/II fuq 48 ġimgha li għaddej bħalissa (P1093/ING112578), il-parametri farmakokinetiċi, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' dolutegravir wara dożaġġ ta' darba kuljum ġew evalwati f'terapiji kombinati fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimghat sa < 18-il sena, li l-maġġoranza tagħhom kellhom esperjenza ta' trattament.

Ir-riżultati tal-effikaċja (Tabella 11) jinkludu parteċipanti li rċevew id-dożi rakkomandati darba kuljum jew ta' pilloli li jinfirxu jew pilloli miksijin b'rita.

Tabella 11 Attività Antivirali u Immunoloġika Matul Ġimgha 24 u Ġimgha 48 f'Pazjenti Pedjatriċi

	Ġimgha 24 N=75		Ġimgha 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Proporzjon ta' parteċipanti b'HIV RNA <50 c/mL ^{a, b}	42/75	56 (44.1, 67.5)	43/66	65.2 (52.4, 76.5)
Proporzjon ta' parteċipanti b'HIV RNA <400 c/mL ^b	62/75	82.7 (72.2, 90.4)	53/66	80.3 (68.7, 89.1)
	Medjan (n)	(Q1, Q3)	Medjan (n)	(Q1, Q3)
Bidla mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ (ċelluli/mm)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Bidla mil-linja bażi f'perċentwal ta' CD4+	6 (72)	(2.5, 10)	8 (62)	(0.4, 11)
Q1, Q3= L-ewwel u t-tielet kwartili, rispettivament.				
^a Ir-riżultati ta' <200 c/mL minn ittestjar ta' RNA ta' HIV-1 bl-użu ta' LLOD ta' 200 c/mL kienu ċċensurati għal > 50 c/mL f'din l-analiżi				
^b Intuża algoritmu snapshot fl-analiżi				

F'parteċipanti li esperjenzaw falliment viroloġiku, 5/36 akkwistaw sostituzzjoni G118R ta' inibitur ta' integrase. Minn dawn il-ħamsa, 4 parteċipanti kellhom sostituzzjonijiet addizzjonali assoċjati mal-integrase kif ġej: L74M, E138E/K, E92E/Q u T66I. Erbgħa mill-5 parteċipanti b'G118R emergenti kellhom *data* fenotipika disponibbli. L-FC ta' dolutegravir (bidla tal-fold meta mqabbel mal-virus tat-tip selvaġġ għal dawn l-erba' parteċipanti varjat minn 6 sa 25 darba.

L-Awtorità Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Tivicay f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 4 ġimghat sa taħt is-6 snin li għandhom infezzjoni tal-HIV (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine bħala reġimen b'żewġ mediċini f'pazjenti pedjatriċi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir hija simili bejn individwi b'saħħithom u individwi infettati bl-HIV. Il-varjabilità farmakokinetika ta' dolutegravir hija baxxa sa moderata. Fi studji ta' Fażi I f'individwi b'saħħithom, is-CVb % għall-AUC u s-C_{max} bejn l-individwi varjaw minn ~20 sa 40 % u s-C_τ minn 30 sa 65 % bejn l-istudji. Il-varjabilità farmakokinetika ta' dolutegravir bejn l-individwi kienet akbar f'individwi infettati bl-HIV milli f'individwi b'saħħithom. Il-varjabilità fi ħdan l-istess individwu (CVw %) hija aktar baxxa mill-varjabilità bejn individwi differenti.

Il-pilloli li jinfirxu u l-pilloli miksijin b'rita m'għandhomx l-istess bijodisponibilità. Il-bijodisponibilità relattiva tal-pilloli li jinfirxu hija madwar 1.6 darbiet oghla meta mqabbla ma' pilloli miksijin b'rita. Għalhekk, doża ta' 30 mg dolutegravir mogħtija bħala sitt pilloli li jinfirxu

ta' 5 mg se jkollha esponiment simili għal doża ta' 50 mg dolutegravir mogħtija bħala pillola(i) miksija(in) b'rita. Bl-istess mod, doża ta' 25 mg dolutegravir mogħtija bħala ħames pilloli li jinfirxu ta' 5 mg se tipprovdi esponiment komparabbli għal doża ta' 40 mg dolutegravir mogħtija bħala erba' pilloli miksijin b'rita ta' 10 mg.

Assorbiment

Dolutegravir jiġi assorbit malajr wara għoti mill-ħalq, b' T_{max} medjan ta' siegħa sa 3 sigħat wara d-doża għall-formulazzjonijiet tal-pillola miksija b'rita u tal-pillola li tinfirex.

L-ikel zied il-livell u naqqas ir-rata tal-assorbiment ta' dolutegravir. Il-bijodisponibilità ta' dolutegravir tiddependi fuq il-kontenut tal-ikel: ikliet b'kontenut baxx, moderat u għoli ta' xaham żiedu l-AUC_(0-∞) ta' dolutegravir bi 33 %, 41 %, u 66 %, żiedu s-C_{max} b'46 %, 52 %, u 67 %, tawlu t-T_{max} għal 3, 4, u 5 sigħat minn sagħtejn taħt kundizzjonijiet ta' stonku vojta, rispettivament għall-pillola miksija b'rita. Dawn iż-żidiet jistgħu jkunu klinikament rilevanti fil-preżenza ta' ċerta reżistenza għall-klassi ta' integrase, madankollu s-sinifikat kliniku taż-żieda fl-esponiment ma ġiex muri. Għalhekk, Tivicay huwa rakkomandat li jittiehed mal-ikel minn pazjenti infettati bl-HIV u b'reżistenza għall-klassi ta' integrase (ara sezzjoni 4.2). Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett tal-ikel għall-pilloli li jinfirxu. Madankollu, fuq il-bażi tad-data disponibbli, mhux mistenni effett oghla tal-ikel għall-pillola li tinfirex meta mqabbel mal-pillola miksija b'rita.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir ma ġietx stabbilita.

Distribuzzjoni

Dolutegravir jeħel ħafna (>99 %) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem skont *data in vitro*. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni huwa 17 L sa 20 L f'pazjenti infettati bl-HIV, fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet relatati mal-medicina, tar-radjuattività fid-demmi totali u fil-plażma kienu bħala medja bejn 0.441 sa 0.535, li jindikarabta minima tar-radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demmi. Il-frazzjon mhux imwaħħal ta' dolutegravir fil-plażma jiżdied f'livelli baxxi ta' albumina fis-serum (<35 g/L) kif jidher f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

Dolutegravir huwa preżenti fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF). Fi 13-il pazjent li ma kinux hadu trattament qabel fuq reġim stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kienet medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-konċentrazzjoni mhux imwaħħla mal-plażma, u 'l fuq mill-IC50).

Dolutegravir huwa preżenti fl-apparat ġenitali tan-nisa u tal-irġiel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u t-tessut vaġinali kienu 6-10 % ta' dawk fil-plażma korrispondenti fl-istat fiss. L-AUC fis-semen kienet 7 % u 17 % fit-tessut tar-rektum ta' dawk fil-plażma korrispondenti fl-istat fiss.

Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir jiġi metabolizzat prinċipalment bi glukuronidazzjoni permezz ta' UGT1A1 ma' komponent żgħir ta' CYP3A. Dolutegravir huwa l-kompost predominanti li jiċċirkola fil-plażma; l-eliminazzjoni mill-kliewi tas-sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1 % tad-doża). Tlieta

u hamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa mhux mibdula fl-ippurgar. Mhux magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex minħabba s-sustanza attiva mhux assorbita jew l-eskrezzjoni biljari tal-konjugat tal-glucuronidate, li jista' jiġi degradat aktar biex jifforma l-kompost prinċipali fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa fl-awrina, rappreżentata mill-ether glucuronide ta' dolutegravir (18.9 % tad-doża totali), il-metabolit tad-dealkilazzjoni N (3.6 % tad-doża totali), u metabolit iffurmat permezz ta' ossidazzjoni fil-karbonju benziliku (3.0 % tad-doża totali).

Interazzjoni bejn mediċini

In vitro, dolutegravir ma wera ebda inibizzjoni diretta jew dgħajfa ($IC_{50} > 50 \mu M$) tal-enzimi cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma wassalx għal induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Fuq il-baži ta' din id-data, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' enzimi jew trasportaturi magħguri (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, dolutegravir ma kienx substrat ta' OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu nofs ħajja terminali ta' ~14-il siegħa. It-tneħħija orali apparenti (CL/F) hija madwar 1L/siegħa fil-pazjenti infettati bl-HIV, fuq il-baži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-linearità tal-farmakokinetika ta' dolutegravir hija dipendenti fuq id-doża u l-formulazzjoni. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' formulazzjonijiet tal-pillola miksija b'rita, b'mod ġenerali, dolutegravir wera farmakokinetika mhux lineari b'żidiet inqas milli proporzjonali mad-doża fl-esponiment tal-plażma minn 2 għal 100 mg; madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal dolutegravir tidher proporzjonali mad-doża minn 25 mg għal 50 mg għall-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita. B'50 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum, l-esponiment matul 24 siegħa bejn wieħed u iehor irdoppja meta mqabbel ma' doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita darba kuljum.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Fi prova randomizzata b'firxa ta' doži, il-pazjenti infettati bl-HIV-1 u li kienu qed jingħataw monoterapija b'dolutegravir (ING111521) urew attività antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża, bi tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' 2.5 log₁₀ f'jum 11 għad-doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita. Dan ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-aħħar doża fil-grupp li ħa d-doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita.

Immudellar tal-PK/PD bl-użu ta' data miġbura minn studji kliniċi fuq pazjenti reżistenti għall-integrace jissuggerixxi li ż-żieda fid-doża minn 50 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum għal 100 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum tista' żżid l-effikaċja ta' dolutegravir f'pazjenti b'reżistenza għall-integrace u b'għażliet limitati ta' trattament minħabba reżistenza avvanzata għal hafna klassijiet. Il-proporzjon ta' dawk li rrispondew (HIV-1 RNA <50 c/mL) fil-ġimgħa 24

kien previst li jiżdied b'madwar 4-18 % fl-individwi b'mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥ 2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Għalkemm dawn ir-riżultati simulati ma ġewx ikkonfermati fil-provi kliniċi, din id-doża għolja tista' tigi kkunsidrata fil-preżenza tal-mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥ 2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I f'pazjenti b'għażliet ġenerali limitati ta' trattament minhabba reżistenza avvanzata għal hafna klassijiet. M'hemm l-ebda *data* klinika dwar is-sigurtà jew l-effikaċja tad-doża ta' 100 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum. Trattament konkomitanti b'atazanavir iżżid l-espożizzjoni ta' dolutegravir b'mod sinifikanti, u m'għandhiex tintuża f'kombinazzjoni ma' din id-doża għolja, peress li għadha ma ġietx stabbilita s-sigurtà bħala riżultat tal-espożizzjoni għal dolutegravir.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Tfal

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir mogħti darba kuljum bħala pilloli li jinfirxu u miksijin b'rita fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimgħat sa < 18 -il sena ġiet evalwata f'żewġ studji li għadhom għaddejjin (P1093/ING112578 u ODYSSEY/201296). L-esponiment fil-plażma simulata fi stat fiss f'doži ta' darba kuljum ta' kategorija ta' piż huma miġbura fil-qosor f'Tabella 12.

Tabella 12 Sommarju tal-Parametri PK Simulati ta' Dolutegravir b'Doži ta' Darba Kuljum skont il-Kategorija ta' Piż f'Individwi Pedjatriċi Infettati bl-HIV-1

Kategorija ta' Piż (kg)	Forma ta' Dożaġġ ta' Dolutegravir ^a	Doża Darba Kuljum (mg)	Parametru PKr Medja Ġeometrika (90% CI)		
			C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg*h/mL)	C _{24h} (ng/mL)
3 sa <6	DT	5	4.02 (2.12, 7.96)	49.4 (21.6, 115)	1070 (247, 3830)
6 sa <10 ^b	DT	10	5.90 (3.23, 10.9)	67.4 (30.4, 151)	1240 (257, 4580)
6 sa <10 ^c	DT	15	6.67 (3.75, 12.1)	68.4 (30.6, 154)	964 (158, 4150)
10 sa <14	DT	20	6.61 (3.80, 11.5)	63.1 (28.9, 136)	719 (102, 3340)
14 sa <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 sa <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 sa <30	FCT	50	6.74 (3.73, 12.1)	71.4 (33.2, 154)	997 (162, 4250)
30 sa <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)
Mira: Medja Ġeometrika				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT=pillola li tinfirex FCT=pillola miksija b'rita a. Il-bijodisponibbiltà tad-DT ta' dolutegravir DT hija ta' ~1.6 darbiet l-FCT ta' dolutegravir. b. Età ta' <6 xhur c. Età ta' ≥6 xhur					

Esponiment fil-plażma simulat fi stat fiss f' doži ta' darbtejn kuljum ta' kategorija ta' piż alternattivi huma miġbura fil-qosor f' Tabella 13. B'kuntrast ma' dożaġġ ta' darba kuljum, ma ġietx ikkonfermata *data* simulata għal dożaġġ alternattiv ta' darbtejn kuljum fi provi kliniċi.

Table 13 Sommarju tal-Parametri PK Simulati ta' Dolutegravir b'Doži ta' Darbtejn Kuljum Alternattivi Skont il-Kategorija ta' Piż f'Individwi Pedjatriċi Infettati bl-HIV-1

Kategorija ta' Piż (kg)	Forma ta' Dożaġġ ta' Dolutegravir ^a	Doża Darba Kuljum (mg)	Parametru PK Medja Ġeometrika (90% CI)		
			Cmax (µg/mL)	AUC0-12h (µg*h/mL)	C12h (ng/mL)
6 sa <10 ^b	DT	5	4.28 (2.10, 9.01)	31.6 (14.6, 71.4)	1760 (509, 5330)
6 sa <10 ^c	DT	10	6.19 (3.15, 12.6)	43.6 (19.4, 96.9)	2190 (565, 6960)
10 sa <14	DT	10	4.40 (2.27, 8.68)	30.0 (13.5, 66.0)	1400 (351, 4480)
14 sa <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 sa <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 sa <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 sa <35	FCT	25	4.54 (2.31, 9.10)	33.3 (15.3, 72.4)	1770 (494, 5400)
≥35	FCT	25	3.59	26.8	1470

			(1.76, 7.36)	(12.1, 58.3)	(425, 4400)
DT= pillola li tinfirex FCT= pillola miksija b'rita a. Il-bijodisponibilità tad-DT ta' dolutegravir hija ta' ~1.6 drabi l-FCT ta' dolutegravir. b. Età ta' <6 xhur c. Età ta' ≥6 xhur					

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni dwar dolutegravir bl-użu ta' *data* minn persuni adulti infettati bl-HIV-1 uriet li ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponiment għal dolutegravir.

Data farmakokinetika għal dolutegravir f'persuni ta' >65 sena hija limitata.

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija tas-sustanza attiva mhux mibdula mill-kliewi hija mogħdija minuri tal-eliminazzjoni għal dolutegravir. Sar studju tal-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 50 mg ta' pilloli miksijin b'rita ta' dolutegravir f'persuni b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr <30 mL/min) u qabbel kontrolli b'saħħithom. L-esponiment għal dolutegravir naqas b'madwar 40 % f'individwi li kellhom indeboliment sever tal-kliewi. Mhux magħruf il-mekkaniżmu għal dan it-tnaqqis. Ma huwa meqjus neċessarju l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Tivicay ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Inghatat doża waħdanija ta' 50 mg pilloli miksijin b'rita ta' dolutegravir lil 8 individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B) u lil 8 kontrolli adulti b'saħħithom imqabbli. Filwaqt li l-konċentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, kienet osservata żieda ta' darba u nofs sa darbtejn aktar fl-esponiment mhux marbut għal dolutegravir fil-persuni li kellhom indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbel mal-kontrolli b'saħħithom. Ma huwa meqjus neċessarju l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' Tivicay ma ġiex studjat.

Polimorfiżmi fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċini

Ma hemm ebda evidenza li l-polimorfiżmi komuni fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċini jbiddu l-farmakokinetika ta' dolutegravir b'mod klinikament sinifikanti. F'meta-analizi li fiha ntuzaw kampjuni ta' farmakoġenomiċi miġbura fi studji kliniċi fuq individwi b'saħħithom, persuni b'ġenotipi ta' UGT1A1 (n=7) li jagħtu metabolizmu fqir ta' dolutegravir kellhom tneħħija 32 % aktar baxxa ta' dolutegravir u AUC 46 % oġhla meta mqabbel ma' individwi b'ġenotipi assoċjati ma' metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Sess

Analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni li fihom intużat *data* farmakokinetika miġbura minn provi ta' Fażi IIb u ta' Fażi III fl-adulti ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess tal-persuna fuq l-esponiment għal dolutegravir.

Razza

Analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni li fihom intużat *data* farmakokinetika miġbura minn provi ta' Fażi IIB u ta' Fażi III fl-adulti ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-esponiment għal dolutegravir. Il-farmakokinetika ta' dolutegravir wara l-ġhoti ta' doża unika mill-halq lil individwi Ġappuniżi tidher simili għall-parametri osservati f'persuni tal-Punent (Stati Uniti).

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew Ċ

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li ko-infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal dolutegravir. Hemm *data* limitata dwar individwi b'ko-infezzjoni tal-epatite B.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dolutegravir ma kienx mutageniku jew klastogeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* f'batteġji u kulturi ta' ċelloli mammiferi, u assaġġ tal-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo*. Dolutegravir ma kienx karċinogeniku fi studji fit-tul fuq il-ġrieden u l-firien.

Dolutegravir ma affettwax il-fertilità tar-raġel jew tal-mara fil-firien b'doži sa 1000 mg/kg/jum, l-ogħla doża ttestjata (24 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC).

Fi studji ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ġie muri li dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta.

L-ġhoti ta' dolutegravir b'mod orali lil firien tqal b'doži sa 1000 mg/kg kuljum mill-jiem 6 sa 17 tat-tqala, ma kkawżax effett tossiku fuq l-omm, effett tossiku fuq l-iżvilupp jew teratoġeniċità (27 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC). Fl-istudju ta' iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, matul it-treddiġ b'doża li kienet tossika għall-omm (madwar 27 darba l-esponiment tal-bniedem bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem), ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ li kienu qed jiżviluppaw.

L-ġhoti ta' dolutegravir b'mod orali lil fniek tqal b'doži sa 1000 mg/kg kuljum mill-jiem 6 sa 18 tat-tqala, ma kkawżax effett tossiku fuq l-iżvilupp jew teratoġeniċità (0.40 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC). Fil-fniek, kien osservat effett tossiku fuq l-omm (tnaqqis fil-konsum tal-ikel, ftit/l-ebda ppurgar/awrina, soppressjoni taż-żieda fil-piż tal-ġisem) b'doži sa 1000 mg/kg (0.40 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC).

Fi studju dwar it-tossiċità fiż-żgħar fil-firien, l-ġhoti ta' dolutegravir wassal għal żewġ imwiet fi frieħ miftuma b'75 mg/kg/ġurnata. Matul il-perjodu ta' trattament ta' qabel il-ftim, iż-żieda medja fil-piż tal-ġisem tnaqqset f'dan il-grupp u t-tnaqqis baqa' matul l-istudju kollu għan-nisa matul il-perjodu ta' qabel il-ftim. L-esponiment sistemiku b'din id-doża (ibbażata fuq AUC) għal dolutegravir kien ta' 17 sa 20-darba oghla milli fil-bnedmin bl-esponiment pedjatriku rakkomandat. Ma ġewx identifikati organi fil-mira ġodda fiż-żgħar paragonabbli mal-adulti. Bid-doża NOAEL ta' 2 mg/kg/jum, il-valuri tal-AUC fil-firien żgħar f'Jum 13 wara t-twelid kienu ~3 sa 6 darbiet oghla mill-pazjenti pedjatriċi li kienu jiżnu 3 sa <10 kg (etajiet 4 ġimghat sa >6 xhur).

L-effett ta' trattament kuljum fit-tul b'doži għoljin ta' dolutegravir ġie evalwat fi studji tal-effett tossiku b'doži orali ripetuti fil-firien (sa 26 ġimgħa) u fix-xadini (sa 38 ġimgħa). L-effett primarju ta' dolutegravir kien intolleranza jew irritazzjoni gastrointestinali fil-firien u x-xadini b'doži li jipproduċu esponimenti sistemici ta' madwar 21 u 0.82 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem darbtejn kuljum fuq il-baži tal-AUC, rispettivament. Billi l-intolleranza gastrointestinali (GI) hi kkunsidrata li hija dovuta għall-għoti b'mod lokali tas-sustanza attiva, metriċi ta' mg/kg jew mg/m² huma determinati xierqa tal-kopertura tas-sigurtà għal dan l-effett tossiku. L-intolleranza gastrointestinali fix-xadini seħħet b'doża 15-il darba d-doża ekwivalenti tal-bniedem f'mg/kg (ibbażata fuq bniedem ta' 50 kg), u 5 darbiet id-doża ekwivalenti tal-bniedem f'mg/m² darbtejn kuljum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose
Povidone
Sodium starch glycolate
Colloidal silicon dioxide u microcrystalline cellulose
Crospovidone
Sodium stearyl fumarate
Calcium sulfate dihydrate
Sucralose
Togħma ta' krema tal-frawli

Kisja tal-pillola

Titanium dioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE (polyethylene ta' densità għolja) magħluqin b'għeluq tal-kamin tal-polypropylene reżistenti għat-tfal, b'kisja ta' induzzjoni ssiġillata bis-shana b'wiċċ tal-polyethylene. Il-fliexken fihom 60 pillola li jinfirxu u dessikant.

Tazza tad-dożaġġ u siringa orali, it-tnejn magħmula minn polypropylene b'marki ta' kejl, huma fornuti mal-pakkett. Il-planger tas-siringa huwa magħmul mill-HDPE.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet komprensivi għat-tifrix tal-pillola huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif (ara Struzzjonijiet pass pass għall-użu).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Settembru 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pilloli miksija b'Rita:

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

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

5 mg Pilloli li Jinfirxu:

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 10 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 10 mg dolutegravir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tnehhix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tivicay 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN 10 mg pilloli miksijin b’rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 10 mg pilloli
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 10 mg dolutegravir.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b’rita
90 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa’ mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 25 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 25 mg dolutegravir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tivicay 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGHARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN 25 mg pilloli miksijin b’rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 25 mg pilloli
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 25 mg dolutegravir.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b’rita
90 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 50 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tivicay 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 50 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 50 mg pilloli
dolutegravir

2. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 5 mg pilloli li jinfirxu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 5 mg pilloli li jinfirxu
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinfirex fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 5 mg dolutegravir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li tinfirex

Dan il-pakkett fih tazza tad-dożaġġ u siringa orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/0/00/000/000

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tivicay 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 5 mg pilloli li jinfirxu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivicay 5 mg pilloli li jinfirxu
dolutegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinfirex fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 5 mg dolutegravir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li tinfirex

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tnehhix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/0/00/000/000

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita

dolutegravir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a) din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a). M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Tivicay u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tivicay
3. Kif għandek tiehu Tivicay
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Tivicay
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tivicay u għalxiex jintuża

Tivicay fih is-sustanza attiva dolutegravir. Dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejja *inibituri ta' integrase (INIs)*.

Tivicay jintuża għat-trattament ta' infezzjoni bl-**HIV (virus tal-immunodeficienza tal-bniedem)** f'persuni adulti, adolexxenti u tfal ta' mill-età ta' mill-inqas 6 snin jew aktar, u li jiżnu mill-anqas 14-il kg.

Tivicay ma jfejjaqx infezzjoni tal-HIV; huwa jnaqqas l-ammont tal-virus fil-ġisem tiegħek, u jżommu f'livell baxx. B'riżultat ta' dan, huwa jżid ukoll l-għadd ta' ċelloli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiġġieled l-infezzjonijiet.

Mhux kulhadd jirrispondi għat-trattament b'Tivicay bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effikaċja tat-trattament tiegħek.

Tivicay jintuża dejjem f'kombinazzjoni ma' medicini antiretrovirali oħra (*terapija kombinata*). Biex tikkontrolla l-infezzjoni tiegħek tal-HIV, u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-aġar, inti trid tibqa' tiehu l-medicini tiegħek kollha, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf tiehu xi wahda minnhom.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tivicay

Tihux Tivicay:

- jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a) allergiku għal dolutegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qed tiehu medicina oħra msejha fampridine (magħrufa wkoll bħala dalfampridine; użata fl-isklerożi multipla).

→ Jekk taħseb li xi wahda minn dawn tapplika għalik (jew it-tifel/tifla tiegħek), għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Oqghod attent għal xi sintomi importanti

Xi persuni li jkunu qegħdin jiehdu medicini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-ghadam

Għandek tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a) trid toqghod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Tivicay.

→ **Aqra l-informazzjoni f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Tfal

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal ta' taħt is-6 snin, li jiżnu anqas minn 14-il kg jew b'infezzjoni tal-HIV rezistenti għal medicini simili għal Tivicay. L-użu ta' Tivicay pilloli miksijin b'rita fit-tfal ta' taħt is-6 snin jew li jiżnu anqas minn 14-il kg għadu ma ġiex studjat.

It-tfal għandhom **iżommu l-appuntamenti ppjanati tat-tabib** (ara "Użu fit-tfal u l-adolesxenti" fis-Sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni).

Medicini oħra u Tivicay

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Tihux Tivicay mal-medicina li ġejja:

- fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine), użata fl-isklerożi multipla.

Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Tivicay, jew jagħmluha iżjed probabbli li jkollok effetti sekondarji. Tivicay jista' jaffettwa wkoll il-mod kif jahdmu xi medicini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qieghed tiehu xi wahda mill-medicini fil-lista li ġejja:

- metformin, għat-trattament tad-**dijabete**
- medicini msejha **antaċidi**, għat-trattament tal-**indigestjoni** u l-**hruq ta' stonku**. **Tihux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tiehdu. (Ara wkoll Sezzjoni 3).
- supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, ħadid jew manjesju. **Jekk tiehu Tivicay mal-ikel**, tista' tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju fl-istess ħin ma' Tivicay. **Jekk ma tiehux Tivicay mal-ikel, tihux supplement jew multivitamini li jkun fih il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju** matul is-6 sigħat qabel

ma tiehu Tivicay, jew għal mill-inqas sagħtejn wara li teħodha (*ara wkoll Sezzjoni 3*). (*ara wkoll Sezzjoni 3*).

- etravirine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament ta' **infezzjoni tal-HIV**
- rifampicin, għat-trattament tat-tuberkulożi (TB) u **infezzjonijiet batteriċi** oħra
- phenytoin u phenobarbital, għat-trattament tal-**epilessija**
- oxcarbazepine u carbamazepine, għat-trattament tal-**epilessija** jew **disturb bipolari**
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju mill-hxejjex għat-trattament tad-**dipressjoni**

→ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jaġġustalek id-doża jew li għandek bżonn kontrolli addizzjonali.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Tivicay.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser jeżamina t-trattament tiegħek mill-ġdid. Tiqafx tiehu Tivicay mingħajr ma tikkonsulta t-tabib tiegħek, peress li dan jista' jaġġmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf.

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Tivicay jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tivicay jista' jistordik u jkollok effetti sekondarji oħra li jaġġmluk inqas attent.

→ **M'għandekx issuq jew thaddem magni** sakemm ma tkunx ċert li m'intix affettwat.

Tivicay fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Tivicay

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Id-doża tas-soltu hija 50 mg darba kuljum.**
- Jekk qed tiehu ċerti medicini oħra, id-doża hija 50 mg **darbtejn kuljum.**
- **Għall-HIV li jkun rezistenti** għal medicini oħra simili għal Tivicay, id-doża tas-soltu hija 50 mg, **darbtejn kuljum.**

It-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Tivicay għalik.

Ibla' l-pillola(i) ma' xi likwidu.

Tivicay jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Meta Tivicay jittiehed darbtejn kuljum, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir li tiehdu mal-ikel.

Tivicay huwa wkoll disponibbli bħala **pilloli li jinfirxu**. Il-pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinfirxu mhumieks l-istess, għalhekk **taqlibx** bejn pilloli miksijin b'rita u pilloli li jinfirxu mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

- **Id-doża tat-tfal** ta' Tivicay jehtieg li tigi aġġustata hekk kif jikbru fl-età jew iżidu fil-piż.
- Għalhekk huwa importanti li t-tfal **iżommu l-appuntamenti ppjanati tat-tabib**.
- Tfal u adolesxenti li jiżnu mill-anqas 20 kg jistgħu jiehdu d-doża adulta ta' 50 mg, darba kuljum jew 25 mg darbtejn kuljum. It-tabib tieghek se jiddeċiedi kif għandu jingħata Tivicay.
- Għat-tfal ta' bejn 6 u 12-il sena t-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Tivicay, skont il-piż tat-tifel/tifla tieghek.
- Biex jitnaqqas ir- riskju li jifgaw, it-tfal **m'għandhomx jibilgħu aktar minn pillola wahda kull darba**.
- Tivicay **m'għandux** jintuża fi tfal u adolesxenti b'**infezzjoni tal-HIV li tkun reżistenti** għal mediċini oħra simili għal Tivicay.

Mediċini antiaċidi

L-antaċidi, għat-trattament tal-**indigestjoni** u l-**hruq ta' stonku**, jistgħu jwaqqfu lil Tivicay milli jiġi assorbit fil-gisem tieghek u jagħmluh inqas effettiv.

Tihux antaċidu matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tiehdu. Mediċini oħra li jibaxxu l-aċidu bħal ranitidine u omeprazole jistgħu jittiehdu fl-istess hin ma' Tivicay.

→ Kellem lit-tabib tieghek għal aktar parir dwar it-tehid ta' mediċini li jibaxxu l-aċidu ma' Tivicay.

Supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, ħadid jew manjesju

Supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, ħadid jew manjesju jistgħu jwaqqfu lil Tivicay milli jiġi assorbit fil-gisem tieghek u jagħmluh inqas effettiv.

Jekk tiehu Tivicay mal-ikel, tista' tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju fl-istess hin ma' Tivicay. **Jekk ma tiehux Tivicay mal-ikel, tihux supplement jew multivitamini li jkun fih il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-inqas sagħtejn wara li tehodha. → Kellem lit-tabib tieghek għal aktar parir dwar it-tehid ta' supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, ħadid jew manjesju ma' Tivicay.

Jekk tiehu Tivicay aktar milli suppost

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) tiehu aktar pilloli ta' Tivicay milli suppost, **ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għal parir**. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Tivicay.

Jekk tinsa tiehu Tivicay

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tiegħu doża, hudha malli tiftakar. Iżda jekk id-doża li jmissek tkun fi żmien 4 sigħat, aqbez id-doża li nsejt tiegħu u hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Tieqafx tiegħu Tivicay mingħajr parir mit-tabib tiegħek

Hu Tivicay għal kemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tieqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Dawn mhumiex komuni f'persuni li jkunu qegħdin jiehdu Tivicay. Is-sinjali jinkludu:

- raxx fil-ġilda
 - temperatura għolja (*deni*)
 - nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
 - nefha, xi drabi fil-wiċċ jew fil-ħalq (*angioedema*), li tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs
 - uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi.
- **Ara tabib mill-ewwel.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmillek testijiet tal-fwied, tal-kliewi jew tad-demem, u jista' jgħidlek biex tieqaf tiegħu Tivicay.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- uġiġh ta' ras
- dijarea
- thossok imdardar (*nawsja*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- raxx
- ħakk (*pruritus*)
- tkun imdardar (*rimettar*)
- uġiġh fl-istonku (*uġiġh addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- žieda fil-piż
- nuqqas ta' rqad
- sturdament
- ħolm abnormali
- depressjoni (dwejjjaq kbar u sens ta' nuqqas ta' valur)
- ansjetà
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- riħ (*gass fl-istonku*)

- zieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
- zieda fil-livell tal-enzimi prodotti fil-muskoli (*creatine phosphokinase*).

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100**:

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- ħsibijiet u mgħiba suwiċidali (speċjalment f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- attakk ta' paniku
- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ fil-muskoli

** b'mod partikolari f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel.*

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 minn kull 1000 persuna**:

- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn jew awrina skura ħafna)
- zieda fil-bilirubina (test tal-funzjoni tal-fwied) fid-demmm tiegħek.
- suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok kwalunkwe problema ta' saħħa mentali (ara wkoll problemi oħra ta' saħħa mentali aktar 'il fuq).

Frekwenza mhux magħrufa

Ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli:

- kundizzjoni fejn iċ-ċelluli ħomor tad-demmm ma jiffurmawx sew (anemija sideroblastika)

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Infezzjonijiet bħal dawn setgħu kienu "siekta" u ma ntgħarfux mis-sistema immuni dgħajfa qabel ma nbeda t-trattament. Wara li jinbeda t-trattament, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, u tista' tattakka l-infezzjonijiet, li jista' jikkawża sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Is-sintomi ġeneralment jinkludu **deni**, u xi wħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tieħu n-nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, hija tista' tattakka wkoll tessuti tal-ġisem b'saħħithom (*disturbi awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw bosta xhur wara li tibda l-mediċina għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbita tal-qalb mgħaġġla jew irregolari) jew roġħda
- attività eċċessiva (irrekwitezza u moviment eċċessivi)
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u titla' 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ikollok xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta' hawn fuq:

→ **Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.** Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Ugħigh fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Xi persuni li jkunu qegħdin jiehdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejha *osteonekrozi*. B'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imutu minhabba t-tnaqqis fil-provvista tad-demem lejn l-għadma. Persuni jistgħu jkunu aktar probabbli li taqbadhom din il-kundizzjoni:

- jekk ikunu ilhom jiehdu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk ikunu qegħdin jiehdu wkoll mediċini antiinfjammatorji msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom ikunu dgħajfin ħafna
- jekk ikollhom piż eċċessiv.

Is-sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- ugħigh fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkoppa jew l-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqlaq.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

→ **Għid lit-tabib tiegħek.**

Piż, lipidi fid-demem u effetti fuq il-glukożju fid-demem

Matul terapija tal-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem. Dan huwa parzjalment relatat ma' restawrazzjoni ta' saħħa u ta' stil ta' ħajja, u xi kultant mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek sejjer jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)***. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Tivicay

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS.

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant. Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tivicay 25 mg u 50 mg pilloli miksijin b'rita

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tivicay

- Is-sustanza attiva hi dolutegravir. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 10 mg, 25 mg jew 50 mg dolutegravir.
Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, poly(vinyl alcohol) partially hydrolyzed, titanium dioxide (E171), macrogol, talc u għall-pilloli ta' 25 mg u 50 mg, iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Tivicay u l-kontenut tal-pakkett

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli bojod, tondi, bikonvessi u mmarkati bil-kodiċi 'SV 572' fuq naħa u '10' fuq in-naħa l-oħra. Il-flixxkun fih dessikant biex inaqqas l-umdità. Ladarba tiftaħ il-flixxkun, żomm id-dessikant fil-flixxkun, tneħħihx.

Tivicay 25 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli sofor, tondi, bikonvessi u mmarkati bil-kodiċi 'SV 572' fuq naħa u '25' fuq in-naħa l-oħra.

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli sofor, tondi, bikonvessi u mmarkati bil-kodiċi 'SV 572' fuq naħa u '50' fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita jigu fi fliexken li fihom 30 jew 90 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

Manifattur

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spanja
Jew
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Il-Polonja.

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV

Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tivicay 5 mg pilloli li jinfirxu dolutegravir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a) din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a). M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tivicay u għalxiex jintuża
 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tivicay
 3. Kif għandek tiehu Tivicay
 4. Effetti sekondarji possibbli
 5. Kif tahzen Tivicay
 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
- Istruzzjonijiet pass pass għall-użu huma pprovduti wkoll

1. X'inhu Tivicay u għalxiex jintuża

Tivicay fih is-sustanza attiva dolutegravir. Dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *inibituri ta' integrase (INIs)*.

Tivicay jintuża għat-trattament ta' **infezzjoni bl-HIV (virus tal-immunodeficienza tal-bniedem)** f'persuni adulti, adolexxenti u tfal ta' mill-inqas 4 ġimghat jew aktar, u li jiżnu mill-anqas 3 kg.

Tivicay ma jfejjaqx infezzjoni tal-HIV; huwa jnaqqas l-ammont tal-virus fil-ġisem tiegħek, u jżommu f'livell baxx. B'riżultat ta' dan, huwa jżid ukoll l-għadd ta' ċelloli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiġġielel l-infezzjonijiet.

Mhux kulhadd jirrispondi għat-trattament b'Tivicay bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effikaċja tat-trattament tiegħek.

Tivicay jintuża dejjem f'kombinazzjoni ma' medicini antiretrovirali oħra (*terapija kombinata*). Biex tikkontrolla l-infezzjoni tiegħek tal-HIV, u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-aġar, inti trid tibqa' tiehu l-medicini tiegħek kollha, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf tiehu xi waħda minnhom.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tivicay

Tihux Tivicay:

- jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a) allergiku għal dolutegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qed tiehu medicina oħra msejha fampridine (magħrufa wkoll bħala dalfampridine; użata fl-isklerożi multipla).
→ Jekk taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik (jew it-tifel/tifla tiegħek), għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Oqghod attent għal xi sintomi importanti

Xi persuni li jkunu qegħdin jiehdu medicini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Għandek tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li trid toqghod attent għalihom waqt li (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk huma l-pazjent) tkun qed tiehu Tivicay.

→ **Aqra l-informazzjoni f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Tfal

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal ta' taħt l-età ta' 4 ġimgħat, li jiżnu anqas minn 3 kg jew b'infezzjoni tal-HIV reżistenti għal medicini simili għal Tivicay. L-użu ta' Tivicay pilloli li jinfixxu fit-tfal ta' taħt l-4 ġimgħat jew li jiżnu anqas minn 3 kg għadu ma ġiex studjat.

It-tfal għandhom **iżommu l-appuntamenti ppjanati tat-tabib** (ara *"Tfal u adolexxenti"* fis-Sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni).

Medicini oħra u Tivicay

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qieghed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Tihux Tivicay mal-medicina li ġejja:

- fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine), użata fl-isklerożi multipla.

Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Tivicay, jew jagħmluha iżjed probabbli li jkollok effetti sekondarji. Tivicay jista' jaffettwa wkoll il-mod kif jaħdmu xi medicini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qieghed tiehu xi waħda mill-medicini fil-lista li ġejja:

- metformin, għat-trattament tad-**dijabete**
- medicini msejha **antaċidi**, għat-trattament tal-**indigestjoni** u l-**hruq ta' stonku**. **Tihux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tiehdu. (Ara wkoll Sezzjoni 3).
- supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, haċid jew manjesju. **Jekk tiehu Tivicay mal-ikel**, tista' tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-haċid jew il-manjesju fl-istess ħin ma' Tivicay. **Jekk ma tiehux Tivicay mal-ikel, tihux supplement jew multivitamini li jkun fih il-kalċju, il-haċid jew il-manjesju** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-inqas sagħtejn wara li tehodha (ara wkoll Sezzjoni 3).
- etravirine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament ta' **infezzjoni tal-HIV**

- rifampicin, għat-trattament tat-tuberkulożi (TB) u **infezzjonijiet batteriċi** oħra
- phenytoin u phenobarbital, għat-trattament tal-**epilessija**
- oxcarbazepine u carbamazepine, għat-trattament tal-**epilessija** jew **disturb bipolari**
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju mill-ħxejjex għat-trattament tad-**dipressjoni**

→ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qiegħed tieħu xi wahda minn dawn il-medicini. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jaġġustalek id-doża jew li għandek bżonn kontrolli addizzjonali.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tieħu Tivicay.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser jeżamina t-trattament tiegħek mill-ġdid. Tiqafx tieħu Tivicay mingħajr ma tikkonsulta t-tabib tiegħek, peress li dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf.

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Tivicay jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tivicay jista' jistordik u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent.

→ **M'għandekx issuq jew thaddem magni** sakemm ma tkunx ċert li m'intix affettwat.

Tivicay fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Tivicay

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti

- **Id-doża tas-soltu tal-adulti** hija 30 mg (mehuda bħala sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg) **darba kuljum**.
- Jekk qed tieħu **ċerti medicini oħra**, id-doża hija 30 mg (mehuda bħala sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg) **darbtejn kuljum**.
- **Għall-HIV li jkun rezistenti** għal medicini oħra simili għal Tivicay, id-doża tas-soltu hija 30 mg (mehuda bħala sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg), **darbtejn kuljum**.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Tivicay għalik.

Tfal u adolexxenti

- **Id-doża tat-tfal** ta' Tivicay jehtieg li tigi agġustata hekk kif jikbru fl-età jew iżidu fil-piż.
- Għalhekk huwa importanti li t-tfal **iżommu l-appuntamenti ppjanati tat-tabib.**
- Tfal u adolexxenti li jiżnu mill-anqas 20 kg jistgħu jieħdu d-doża tal-adulti ta' 30 mg, darba kuljum jew 15 mg darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif għandu jingħata Tivicay.
- Għat-tfal ta' mill-inqas 4 ġimgħat u li jiżnu bejn 3 u 20 kg, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Tivicay, skont il-piż u l-età tat-tifel/tifla tiegħek.
- Biex jitnaqqas ir- riskju li jifgaw, jekk jibilgħu l-pilloli shaħ mal-ilma, it-tfal **m'għandhomx jibilgħu aktar minn pillola waħda kull darba.**
- Tivicay **m'għandux** jintuża fi tfal u adolexxenti b'**infezzjoni tal-HIV li tkun reżistenti** għal mediċini oħra simili għal Tivicay.

Kif għandek tiehu l-pilloli li jinfirxu

- Il-pilloli li jinfirxu jistgħu jinhallu fl-ilma tax-xorb jew jinbelgħu shaħ mal-ilma tax-xorb. Meta jinfirxu, l-ammont ta' ilma se jiddependi fuq in-numru ta' pilloli preskritti. Il-pillola(i) għandha(hom) tiġi(ji) tiffallat(ji) tiffalltu) għalkollox qabel tinbela' (jinbelgħu). **Ara l-istruzzjonijiet separati għall-użu** dwar kif tifrex u tagħti l-pilloli billi tuża t-tazza tad-dożagġ u s-siringa orali ipprovduti f'dan il-pakkett.
- **M'għandekx** tomgħod, taqsam jew tfarrak il-pilloli.
- Tivicay jista' jittiehed **mal-ikel jew fuq stonku vojta**. Meta Tivicay jittiehed darbtejn kuljum, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiehu mal-ikel.

Tivicay jiġi wkoll bħala **pilloli miksija b'rita**. Il-pilloli miksija b'rita u l-pilloli li jinfirxu mhumiex l-istess, għalhekk **taqlibx** bejn pilloli miksija b'rita u pilloli li jinfirxu minghajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Mediċini antaċidi

L-antaċidi, għat-trattament tal-**indigestjoni** u l-**hruq ta' stonku**, jistgħu jwaqqfu lil Tivicay milli jiġi assorbit fil-ġisem tiegħek u jagħmluh inqas effettiv.

Tihux antaċidu matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tiehdu. Mediċini oħra li jibaxxu l-aċidu bħal ranitidine u omeprazole jistgħu jittiehdu fl-istess hin ma' Tivicay.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar parir dwar it-tehid ta' mediċini li jibaxxu l-aċidu ma' Tivicay.

Supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hađid jew manjesju

Supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hađid jew manjesju jistgħu jwaqqfu lil Tivicay milli jiġi assorbit fil-ġisem tiegħek u jagħmluh inqas effettiv.

Jekk tiehu Tivicay mal-ikel, tista' tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hađid jew il-manjesju fl-istess hin ma' Tivicay. **Jekk ma tiehux Tivicay mal-ikel, tihux supplement jew multivitamini li jkun fih il-kalċju, il-hađid jew il-manjesju** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Tivicay, jew għal mill-inqas sagħtejn wara li teħodha.. → Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar parir dwar it-tehid ta' supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hađid jew manjesju ma' Tivicay.

Jekk tiehu Tivicay aktar milli suppost

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tiehu aktar pilloli ta' Tivicay milli suppost, **ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir**. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Tivicay.

Jekk tinsa tiehu Tivicay

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Iżda jekk id-doża li jmissek tkun fi żmien 4 sigħat, aqbez id-doża li nsejt tiehu u hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu Tivicay minghajr parir mit-tabib tiegħek

Hu Tivicay għal kemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tiqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Dawn mhumix komuni f'persuni li jkunu qegħdin jiehdu Tivicay. Is-sinjali jinkludu:

- raxx fil-ġilda
 - temperatura għolja (*deni*)
 - nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
 - neffa, xi drabi fil-wiċċ jew fil-ħalq (*angjoedema*), li tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs
 - uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi.
- **Ara tabib mill-ewwel.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmillek testijiet tal-fwied, tal-kliewi jew tad-demm, u jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Tivicay.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- uġiġh ta' ras
- dijarea
- thossok imdardar (*nawsja*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- raxx
- ħakk (*pruritus*)
- tkun imdardar (*rimettar*)
- uġiġh fl-istonku (*uġiġh addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- zieda fil-piż
- nuqqas ta' rqad
- sturdament
- ħolm abnormali
- depressjoni (dwejjjaq kbar u sens ta' nuqqas ta' valur)
- ansjeta

- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- riħ (*gass fl-istonku*)
- zieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
- zieda fil-livell tal-enzimi prodotti fil-muskoli (*creatine phosphokinase*).

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100**:

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- ħsibijiet u mġiba suwiċidali (speċjalment f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- attakk ta' paniku
- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ fil-muskoli

** b'mod partikolari f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel*

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 1000**:

- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn jew awrina skura ħafna).
- zieda fil-bilirubina (test tal-funzjoni tal-fwied) fid-demmm tiegħek.
- suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)

Frekwenza mhux magħrufa

Ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli:

- kundizzjoni fejn iċ-ċelluli ħomor tad-demmm ma jiffurmawx sew (anemija sideroblastika)

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok kwalunkwe problema ta' saħħa mentali (ara wkoll problemi oħra ta' saħħa mentali aktar 'il fuq).

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Infezzjonijiet bħal dawn setgħu kienu "siekta" u ma ntgħarfux mis-sistema immuni dgħajfa qabel ma nbeda t-trattament. Wara li jinbeda t-trattament, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, u tista' tattakka l-infezzjonijiet, li jista' jikkawża sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Is-sintomi ġeneralment jinkludu **deni**, u xi wħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tiegħu n-nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, hija tista' tattakka wkoll tessuti tal-ġisem b'saħħithom (*disturbi awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw bosta xhur wara li tibda l-medicina għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbita tal-qalb mgħaġġla jew irregolari) jew roġħda
- attività eċċessiva (irrekwitezza u moviment eċċessivi)
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u titla' 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) ikollok xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi ta' hawn fuq:

→ **Ghid lit-tabib tieghek mill-ewwel.** Tihux medicini ohra għall-infezzjoni minghajr il-parir tat-tabib tieghek.

Ugħigh fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Xi persuni li jkunu qegħdin jiehdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejha *osteonekrozi*. B'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imutu minhabba t-tnaqqis fil-provvista tad-demem lejn l-għadma. Persuni jistgħu jkunu aktar probabbli li taqbadhom din il-kundizzjoni:

- jekk ikunu ilhom jiehdu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk ikunu qegħdin jiehdu wkoll medicini antiinfjammatorji msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkohol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom ikunu dgħajfin ħafna
- jekk ikollhom piż eċċessiv.

Is-sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- ugħigh fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkoppa jew l-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqlaq.

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi:

→ **Ghid lit-tabib tieghek.**

Piż, lipidi fid-demem u effetti fuq il-glukożju fid-demem

Matul terapija tal-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem. Dan huwa parzjalment relatat ma' restawrazzjoni ta' saħħa u ta' stil ta' ħajja, u xi kultant mal-medicini tal-HIV infushom. It-tabib tieghek sejjer jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tivicay

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant. Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tivicay

Is-sustanza attiva hi dolutegravir. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 5 mg dolutegravir.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide u microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate, calcium sulfate dihydrate, sucralose, toghma ta' krema tal-frawli, titanium dioxide (E171), hypromellose u macrogol.

Kif jidher Tivicay u l-kontenut tal-pakkett

Tivicay 5 mg pilloli li jinfirxu huma bojod, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'“SV H7S” fuq naħa waħda u “5” fuq in-naħa l-oħra. Il-flixxun fih dessikant biex inaqqas l-umdità. Ladarba l-flixxun jinfetħ zomm id-dessikant fil-flixxun, tneħħihx.

Il-pilloli li jinfirxu huma pprovduti fi fliexken li fihom 60 pillola.

Tazza tad-dożagġ u siringa orali huma fornuti mal-pakkett.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Struzzjonijiet pass wara pass għall-użu

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-użu qabel tagħti doża ta' medicċina.

Segwi l-passi, billi tuża ilma tax-xorb nadif biex tipprepara u tagħti doża lil tarbija jew tifel/tifla li ma jistgħux jibbilgħu l-pilloli.

Tagħrif importanti

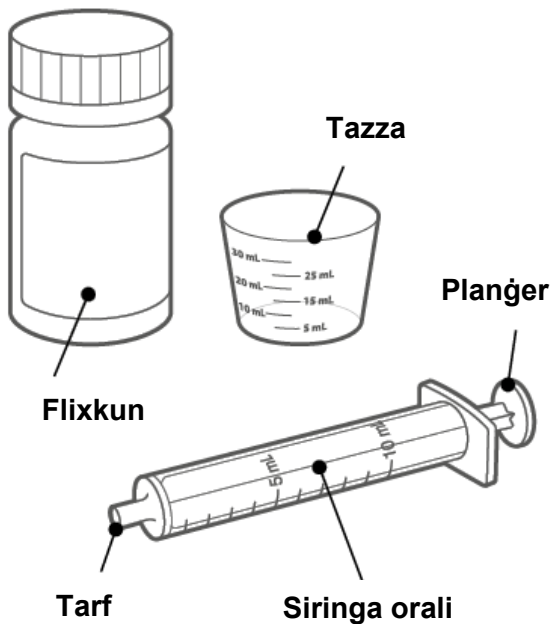
Dejjem agħti din il-medicċina eżatt kif jgħidlek il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi dubju.

M'għandekx tomgħod, taqşam jew tfarrak il-pilloli.

Jekk tinsa tagħti doża ta' medicċina, agħtiha hekk kif tiftakar. Izda jekk id-doża li jmiss tiegħek tkun fi żmien 4 sigħat, aqbez id-doża li nsejt tiegħu u hu dik li jmiss fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel. Tagħtix 2 dozi fl-istess hin jew tagħtix aktar minn dak li ordnalek il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Jekk tagħti wisq medicċina, ikseb għajjnuna medika ta' emergenza minnufih.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek kapaċi u j/tippreferi j/tibla' l-pilloli, allura tista' taqbez il-passi li ġejjin.



Il-pakkett tieghek fih:

- Flixxun li fih 60 pillola.
- Kitt tad-dożagġ:
 - **Tazza:** uża din biex tipprepara u tagħti l-medicina **lit-tfal**.
 - **Siringa orali:** uża din biex tagħti l-medicina **lit-trabi**.

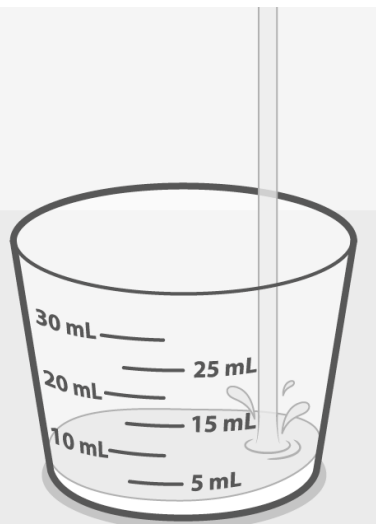
Se jkollok bżonn ukoll:

- Ilma tax-xorb nadif.

It-thejjija

1. Ferra' l-ilma

Gwida dwar il-Volum tal-Ilma						
Numru ta' pilloli	1	2	3	4	5	6
Volum tal-ilma	5 mL			10 mL		

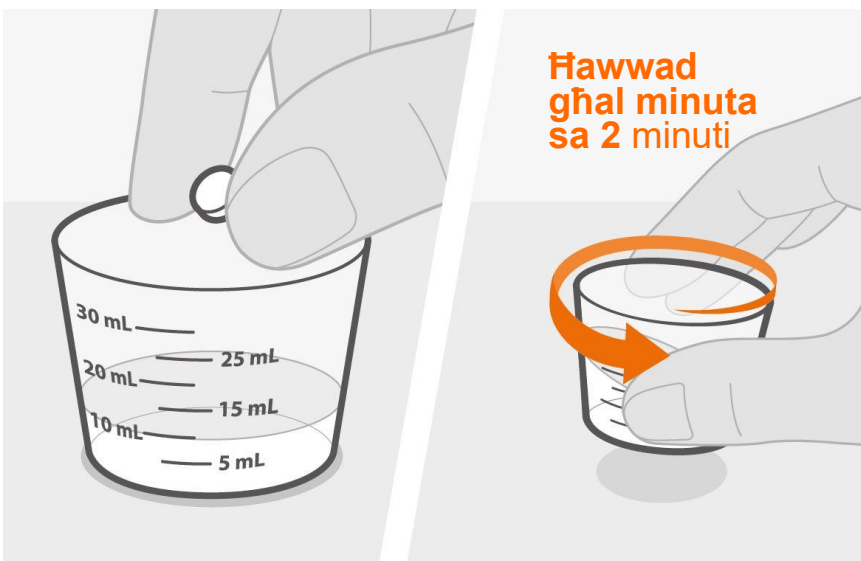


- Ferra' l-ilma tax-xorb nadif fit-tazza.
Il-Gwida dwar il-Volum tal-Ilma hawn fuq turi l-ammont ta' ilma mehtieg għad-doża preskritta.

Uża l-ilma tax-xorb biss.

Tużax xi xorb jew ikel iehor biex tipprepara d-doża.

2. Ipprepara l-mediċina



- Żid in-numru ta' pillola(i) preskritta(i) mal-ilma.
- Hawwad it-tazza bil-mod għal bejn minuta u 2 minuti biex tferrex il-pillola(i). Il-mediċina se ssir imċajpra. Oqgħod attent li ma xxerred l-ebda mediċina.
- Iċċekkja li l-mediċina hija lesta. Jekk ikun hemm biċċiet tal-pillola hawwad it-tazza sakemm jitolqu.

Jekk ixxerred xi mediċina, naddaf it-tixrid.

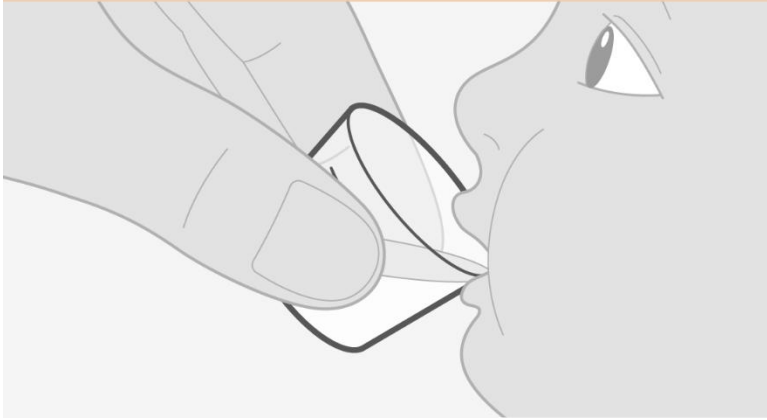
Armi l-bqija tal-mediċina ppreparata u aghmel doża ġdida.

Għandek tagħti d-doża tal-mediċina fi żmien 30 minuta mill-preparazzjoni tad-doża. Jekk għaddew aktar minn 30 minuta armi d-doża u pprepara doża ġdida ta' mediċina.

L-ghoti tal-mediċina

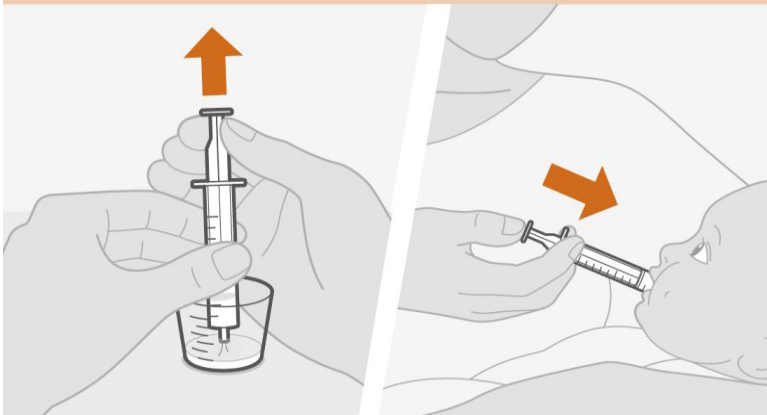
3. Agħti l-mediċina

Agħti l-mediċina lil Tifel/Tifla



- Kun ċert li t-tifel/tifla j/tkun wieqaf/wieqfa. Agħti l-mediċina kollha ppreparata lit-tifel/tifla.
- Żid 5 mL ieħor ta' ilma tax-xorb fit-tazza, ħawwad u aġtih kollu lit-tifel/tifla.
- Irrepeti jekk jibqa' xi mediċina biex tiżgura li t-tifel/tifla j/tieħu d-doża kollha.

Agħti l-mediċina lil Tarbija



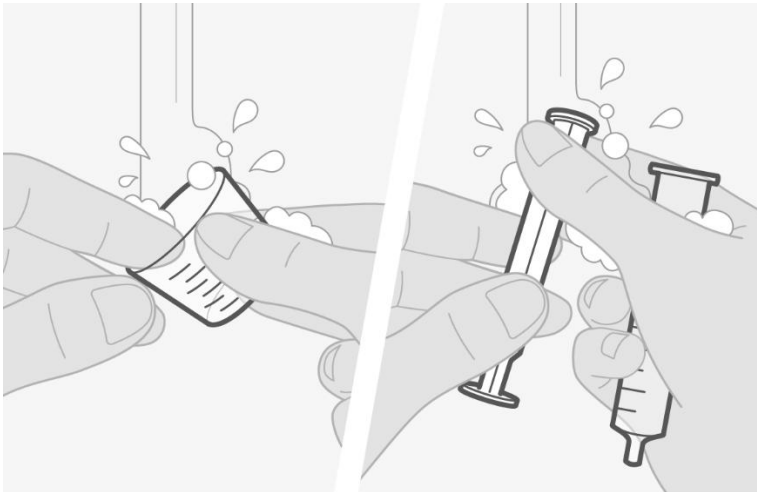
- Poġġi t-tarf tas-siringa orali fil-mediċina ppreparata u iġbed il-mediċina kollha fis-siringa orali billi tiġbed il-plaġer.
- Poġġi t-tarf tas-siringa orali man-naħa ta' ġewwa tal-ħadd tat-tarbija. Imbotta l-plaġer 'l isfel bil-mod biex tagħti d-doża bil-mod.

- Żid 5 mL ieħor ta' ilma tax-xorb fit-tazza u ħawwad. Iġbed il-medicina li jifdal fis-siringa orali u agħtiha kollha lit-tarbija.
- Irrepeti jekk jibqa' xi medicina biex tiżgura li t-tarbija tieħu d-doża kollha.

Halli hin biex il-medicina tinbela'.

Tindif

4. Naddaf l-oġġetti tad-dożaġġ



- Aħsel it-tazza bl-ilma.
- Iġbed il-plaġer 'il barra mis-siringa orali u aħsel il-partijiet tas-siringa orali separatament fl-ilma. Halli l-partijiet jinxfu sew qabel ma terġa' tarmahom u taħżinhom.
- Il-partijiet kollha li jintużaw iridu jkunu nodfa qabel ma tipprepara d-doża li jmiss.

Informazzjoni dwar il-ħażna

Żomm il-pilloli fil-flixxkun. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

Il-flixxkun fih kontenitur b'dessikant li jgħin biex iżomm il-pilloli xotti. **Tikolx** id-dessikant. **Tnehhix** id-dessikant.

Żomm il-medicini kollha fejn ma jintlaħqux mit-tfal.

Informazzjoni dwar ir-rimi

Meta l-pilloli kollha fil-flixxun ikunu ttiehdu jew m'ghadx hemm bżonnhom, armi l-flixxun, it-tazza u s-siringa orali. Armihom billi tuża l-linji gwida dwar l-iskart domestiku lokali tieghek.

Se jkollok tazza u siringa orali godda fil-pakkett li jmiss tieghek.