

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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 FARMAČEWTIKA

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 naħha u ‘10’ fuq in-naħha 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 naħha u ‘25’ fuq in-naħha 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 naħha u ‘50’ fuq in-naħha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tivicay huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediciinati 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 Požoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Požoġi

Adulti

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

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

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

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'rezistenza ghall-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 jissuġgerixxi li tista' tiġi kkunsidrata doża aktar għolja għal pazjenti b'għażiex limitati ta' trattament (inqas minn 2 aġenti attivi) minhabba rezistenza avvanzata għal ħafna klassijiet (ara sezzjoni 5.2).

Id-deċiżjoni li jintuża dolutegravir f'dawn il-pazjenti għandha tkun infurmata mill-mudell ta' rezistenza ghall-integrase (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 ghall-klassi integrase, id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darba kuljum. Inkella, jekk ikunu jippreferu jistgħelu 25 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' rezistenza ghall-inhibitur integrase, m'hemm ix-biżżejjed data għar-rakkomandazzjoni ta' doża għal dolutegravir fl-adoloxxenti.

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 ghall-klassi integrase, id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hi determinata skont il-piż tal-wild (ara Tabella 1 u sezzjoni 5.2).

Tabella 1 Rakkomandazzjoni 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 tittieħed filgħodu u doża waħda li tittieħed filgħaxija (ara Tabella 2 u sezzjoni 5.2).

Tabella 2 Rakkmandazzjonijiet 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' rezistenza ghall-inibitor integrase, m'hemmx biżżejjed *data* għar-rakkmandazzjoni 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 gimħat '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 komparabbi, għalhekk mhumiex interkambjabbbi fuq bażi ta' milligramma għal kull milligramma (ara sezzjoni 5.2). Pereżempju, id-doża rakkmandata 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-rakkmandazzjonijiet tad-dożagġ li huma speċifici għall-formulazzjoni.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Tivicay, huwa għandu jieħu Tivicay mill-aktar fis possibbi, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx fi żmien 4 sīghat. Jekk id-doża li jmiss tkun fi żmien 4 sīghat, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża li tilef u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda ta' dożagġ 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 jeħtiegu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, mhux fuq dijalisi). *Data* mhix disponibbli dwar individwi li jirċievu dijalisi għalkemm mhumiex mistennja 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 ħafif 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 ġimħat 'il fuq u li jiżnu mill-anqas 3 kg. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja ta' dolutegravir fit-tfal ta' taħt l-4 ġimħat jew li jiżnu anqas minn 3 kg ma' gewx determinati s'issa. Fil-preżenza ta' rezistenza ghall-inhibituri ta' integrase, m'hemmx biżżejjed *data* biex tiġi rakkomandata doża għal dolutegravir fit-tfal u l-adolexxenti. Id-*data* attwalment disponibbli hija deskritta f'sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Tivicay jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' rezistenza ghall-klassi ta' integrase, Tivicay għandu preferibbilment jittieħed 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 jiblgħu 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 wieħed mill-eċċipjenti elenkat fis-sezzjoni 6.1.

Prodotti mediciinali b'moded terapeutici dojoq li huma substrati ta' trasportatur tal-kazzjonijiet organici 2 (OCT2), li jinkludu iżda mhumiex limitati għal fampridine (magħruf ukoll bhala dalfampridine; ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reżistenza għall-klassi ta' integrase ta' thassib partikolari

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kieni rrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'dolutegravir, u dawn kieni kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi kultant, disfuzjoni tal-organi, fosthom reazzjonijiet severi tal-fwied. Dolutegravir u prodotti mediciinali oħra ta' suspect għandhom jitwaqqfu immedjatament jekk jiżviluppaw sinjal 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 generali, għejja, u ġiġi fil-muskoli jew fil-għoġi, infafet, leżjonijiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wiċċ, esinofilija, anġjoedima). Għandu jiġi immonitorjat l-i-status kliniku fosthom l-aminotransferases fil-fwied u l-bilirubina. Id-dewmien biex jitwaqqaf it-trattament b'dolutegravir jew sustanzi attivi oħra ta' suspect wara l-bidu tas-sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni allergika ta' periklu għall-hajja.

Sindrome tar-Riattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'defičenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatici jew opportunistici residwi u tikkawża kondizzjonijiet klinici serji, jew taħrix tas-sintomi. Ĝeneralment, dawn is-sintomi kienu osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimġhat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma r-retinite miċ-Ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterici generalizzati u/jew fokali, u l-pulmonite kkawżata mill-*Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u jinbeda t-trattament meta jkun meħtieg. Disturbi awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis) gew irrapportati wkoll li jseħħu fl-ambitu tar-rikostituzzjoni immunitarja, madankollu, il-hin irrapportat 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 rakkommandat 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 opportunistici

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

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi ta' integrase għandhom jiġu evitati fatturi li jnaqqsu l-esponenti għal dolutegravir. Dan jinkludi l-ghoti fl-istess hin ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-esponenti għal dolutegravir (eż, antaċċidu li fih il-manjeżju/aluminju, supplimenti tal-hadid u tal-kalċju, multivitamini u sustanzi indutturi, etravirine (mingħajr inhibituri tal-protease msahħha), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort u certi prodotti medicinali antiepilettici) (ara sezzjoni 4.5).

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

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

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

Osteonekroži

Għalkemm l-etjologija hija kkunsidrata bħala multifattorjali (li tinkludi l-użu ta' kortikosterojdi, bifosfonati, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem iż-żejt għoli), kienu rrappurtati każżejjiet ta' osteonekroži 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 wǵieg fil-ġoggi, ebusija fil-ġoggi 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. Tibdin bħal dan jista', parżjalment ikun relataż mal-kontroll tal-mard u tal-istil tal-ħajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każżejjiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament. Ghall-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 mediciċini ta' dolutegravir 50 mg darba kuljum u lamivudine 300 mg darba kuljum gie 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 rezistenza magħrufa jew suspettata ghall-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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

Il-fatturi kollha li jnaqqsu l-esponiment għal dolutegravir għandhom jiġu evitati fil-preżenza ta' rezistenza ghall-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 terapeutiku ta' dolutegravir (ara Tabella 3). L-ghotxi fl-istess hin ta' dolutegravir u prodotti mediċinali oħra 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-aċċidu (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-baži ta' *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika tal-prodotti medicinali 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 organici 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-tnejhija tal-krejatinina (il-frazzjon sekretorju huwa dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE-1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' prodotti medicinali li t-tnejhija 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-teħid 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 ġietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' prodotti medicinali li t-tnejhija tagħhom tiddependi fuq OAT3.

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

Tabella tal-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir u prodotti medicinali mogħtija fl-istess hin miegħu huma elenkti f'Tabella 3 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin bħala “AUC”, il-konċentrazzjoni massima osservata bħala “Cmax”).

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn il-Mediċini

Prodotti medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Sustanzi Antivirali ghall-HIV-1		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine mingħajr inhibituri tal-protease msahha	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inhibituri tal-protease msahha naqqas il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plažma. Id-doża ghall-adulti rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' etravirine mingħajr inhibituri tal-protease msahha. 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 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% $C\tau$ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% $C\tau$ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% $C\tau$ ↓ 75% Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkodata ta' Tivicay hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess ħin ma' evavirenz. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrat kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux evavirenz (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Mhx studjata, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponenti kif osservat b'efavirenz, minħabba l-induzzjoni)	Id-doża għall-adulti rakkodata 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' rezistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrat kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux nevirapine (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% $C\tau$ ↑ 22% Rilpivirine ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% $C\tau$ ↓ 8% Tenofovir ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Inhibituri ta' Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% $C\tau$ ↑ 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) minħabba nuqqas ta' data.

	(Inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% $C\tau$ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Inibizzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	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) minħabba nuqqas ta' data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% $C\tau$ ↓ 76% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkodata ta' Tivicay hija 50 mg 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' rezistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% $C\tau$ ↓ 49% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fin-nuqqas ta' rezistenza għall-klassi integrase. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase għandhom jiġi 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 bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi antivirali oħra		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% $C\tau$ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir ma biddilx il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-konċentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi oħra		
<i>Imblokkatur tal-kanal tal-potassium</i>		
Fampridine (magħruf ukoll bhala dalfampridine)	Fampridine ↑	L-ghoti flimkien ta' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża aċċessjonijiet minħabba l-konċentrazzjoni fil-plażma miżjud ta' fampridine permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; l-ghoti flimkien ma ġiex studjat. L-ghoti flimkien ta' fampridine ma' dolutegravir huwa kontraindikat.

<i>Antikonvulsanti</i>		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% $C\tau$ ↓ 73%	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbejn kuljum meta jingħata flimkien ma' carbamazepine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw alternattivi għal carbamazepine f'pazjenti rezistenti għal INI.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Mhx studjata, huwa mistenni tnaqqis minħabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espozizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinklud Dawn l-indutturi metabolici f'pazjenti rezistenti għal INI.
<i>Sustanzi antifungali azole</i>		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Mhx studjata)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Abbaži ta' <i>data</i> minn inibituri oħra ta' CYP3A4, mhix mistennija żieda evidenti.
<i>Prodotti mill-ħxejjex</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Mhx studjata, huwa mistenni tnaqqis minħabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espozizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbejn kuljum meta jingħata flimkien ma' St. John's wort. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinklud Dawn 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% (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju għandu jittieħed separat sewwa fil-ħin mill-ghoti ta' dolutegravir (minimu ta' sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel).
Supplimenti tal-kalċju (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	Meta jittieħed mal-ikel, Tivicay u supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hadid jew manjesju jistgħu jittieħdu fl-istess ħin. - Jekk Tivicay jittieħed fi stat sajjem, Dawn is-supplimenti għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Tivicay.
Supplimenti tal-hadid (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56%	It-naqqis iddikjarat fl-espozizzjoni 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 manjesu) (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	
<i>Kortikosterojdi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _T ↑ 17%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Antidijabetici</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-ghoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm kontroll għiġiem. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minħabba r-riskju akbar ta' aċidoži lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi minħabba żieda fil-konċentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Antimikobatterici</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _T ↓ 72% (Induzzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' Tivicay hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' rifampicin fin-nuqqas ta' rezistenza ghall-klassi integrase. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza ghall-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 kelli 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-doža tal-kontracetivi orali meta jingħataw fl-istess ħin ma' Tivicay.
<i>Analgesici</i>		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% $C\tau$ ↓ 1%	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doža 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 feto/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 kaž 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 ommijiehom kienu qed jieħdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 9,400 espożizzjoni) meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jieħdu 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 ommijiehom kienu qed jieħdu 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 jghaddi mill-plaċenta. F'nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilikali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

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

Treddigħ

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 bizzżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fit-trabi tat-twelid/trabi.

Huwa rrakkommandat 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'animali ma jindikaw l-ebda effett ta' dolutegravir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila 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-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġburin f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala tal-anqas possibbilment relatati ma' dolutegravir huma elenkti 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 ($< 1/10,000$).

Tabella 4 Reazzjonijiet Avversi

Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Sindrome tar-Rikostituzzjoni Immuni (ara sezzjoni 4.4)**
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqad
	Komuni	Ħolm 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* *specjalment 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***
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx
	Komuni	Hakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artralgja
	Mhux komuni	Mijalġja
Disturbi ġeneralni u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni	Żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK), żieda fil-piż

**ara hawn iffel taħt Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi.

***flimkien ma' żieda fit-transaminases

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Bidliet fil-bijokimika tal-laboratorju

Iż-židiet fil-krejatinina fis-serum seħħew fi żmien l-ewwel ġimġha ta' trattament b'Tivicay u baqgħu stabbli tul 48 ġimġha. Kienet osservata bidla medja ta' 9.96 μmol/L mil-linja baži wara 48 ġimġha ta' trattament. Iż-židiet fil-krejatinina kienu komparabbi minn diversi terapiji ta' sfond. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bhala klinikament rilevanti billi ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew C

Fl-istudji ta' Faži III, pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C kienu permessi li jirregistraw bil-kundizzjoni li t-testijiet fil-linja baži tal-kimika tal-fwied ma kinux jaqbżu 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). B'mod generali, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati bl-epatite B u/jew C kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr ko-infezzjoni tal-epatite B jew C, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kien aktar għoljin fis-sottogrupp li kellu ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C ghall-gruppi kollha ta' trattament. F'xi pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C kienu osservati židiet 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 immunitarju

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'defiċjenza immunitarja severa fil-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatici jew opportunistici residwi. Kienet rrappurtati wkoll disturbi awtoimmunitarji (bhall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis); madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu huwa aktar varjabbi u dawn l-avvenimenti jistgħu bosta xħur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

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

Popolazzjoni pedjatrika

Abbaži tad-data disponibbi mill-istudji P1093 (ING112578) u ODYSSEY (201296) li għaddejjin f'172 tarbija, tfal u adolexxenti (minn 4 ġimġħat 'il fuq, sa anqas minn 18-il sena, u jiżnu mill-anqas 3 kg) li rċevel id-dozi rakkomandati ta' pilloli miksijin b'rita jew pilloli li jinfirxu darba kuljum, ma kienx hemm tipi addizzjonal 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 medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendix 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 žvelat l-ebda sintomi jew sinjali specifiċi, apparti minn dawk elenkti 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 doža eċċessiva ta' dolutegravir. F'każ ta' doža eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata trattament ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq, kif meħtieg. Billi dolutegravir jehel ħafna mal-proteini tal-plażma, mhuwiex probabbli li se jitneħha b'mod sinifikanti permezz ta' dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali ghall-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- IC_{50} għal dolutegravir f'diversi razez tal-laboratorju meta ntuża PBMC kien 0.5 nM, u meta ntużaw ċċelloli MT-4 din varjat minn 0.7-2 nM. Kienu osservati IC_{50s} għal iżolati klinici 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 IC_{50} medju kien 0.2 nM (medda 0.02-2.14). L- IC_{50} 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 antagonistici *in vitro* b'dolutegravir u sustanzi antiretrovirali oħra t-testjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc u raltegravir. Barra minn hekk, ma dehrux effetti antagonistici għal dolutegravir u adefovir, u ribavirin ma kelli 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' IC_{90} aġġustat għall-proteini ta' 0.064 ug/mL.

Reżistenza

Rezistenza 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 magħżu 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 kliniči. 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 digħi eżistenti għal raltegravir li mbagħad gew ittrattati b'dolutegravir (elenkata bħala mutazzjoni sekondarja għal dolutegravir).

F'esperimenti oħra ta' għażla fejn intużaw iżolati kliniči tas-sottotip B, il-mutazzjoni R263K dehret fil-ħames iżolati kollha (wara 20 ġimgħa u successivament). 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 għet irrappurtata minn żewġ pazjenti individwali li kienu hadu ART iżda li ma kinux hadu 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 rċevel 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 elenkat bħala mutazzjonijiet sekondarji assoċjati mal-inibituri ta' integrase (ghal raltegravir/elvitegravir) jiġu miżjudha 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)), klief fil-każ tal-mutazzjoni Q148, fejn tidher FC ta' 5-10 jew ogħla bil-kombinazzjoni ta' mutazzjonijiet sekondarji. L-effett mill-mutazzjonijiet Q148 (H/R/K) gie 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' qtugħi il-linja klinikament rilevanti (FC vs virus fl-istat naturali); ir-reżistenza ġenotipika kienet fattur ta' tbassir aħjar għar-riżultat.

Seba' myja u ħames iżolati reżistenti għal raltegravir minn pazjenti li kienu hadu raltegravir qabel gew analizzati għas-suxxettibilità għal dolutegravir. Dolutegravir għandu <10 FC kontra 94% tas-705 iżolati kliniči.

Reżistenza in vivo

F'pazjenti li kienu qiegħdin jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs f'Fażi IIb u Phase III u li ma kinux irċevew trattament qabel, ma deher l-ebda żvilupp ta' reżistenza ghall-klassi ta' integrase, jew ghall-klassi tal-NRTI (n=876, segwit ta' 48-96 ġimgħa). F'pazjenti li ma hadux trattament qabel li rċiev dolutegravir + lamivudine fl-istudji GEMINI sa ġimgħa 144 (n=716), ma gie osservat l-ebda żvilupp ta' reżistenza ghall-klassi tal-integrase, jew ghall-klassi tal-NRTI.

F'pazjenti b'terapiji preċedenti li ma ħadmux, iżda li ma kinux esposti qabel ghall-klassi ta' integrase (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjoniżiet tal-inhibituri ta' integrase f'4/354 pazjent (segwit 48 ġimgħa) ittrattati b'dolutegravir, li nghata flimkien ma' terapija ta' sfond (BR) magħżula mill-investigatur. Minn dawn l-erbgħha, żewġ individwi kelhom 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 digħi eżistenti u huwa prezunt li kellu integrase jew infettat b'virus reżistenti ghall-

integrase permezz ta' trasmissjoni. Il-mutazzjoni R263K intgħażlet ukoll *in vitro* (ara aktar 'il fuq).

Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi ta' integrase (studju VIKING-3) dawn il-mutazzjonijiet ġew magħżula f'31 pazjent b'falliment viroloġiku definit mill-protokoll sa Ġimxha 24 u b'genotipi akkoppjati (kollha ttrattati b'dolutegravir 50 mg darbnej kulgum + 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-rezistenza ta' integrase li ħarġet mit-trattament ġeneralment dehret f'pazjenti bi storja tal-mutazzjoni Q148 (linja baži jew storika).

F'pazjenti pedjatriċi b'terapiji precedenti li ma ħadmux, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrase, kienet osservata s-sostituzzjoni G118R tal-inibitur ta' integrase 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-integrase kif ġej: L74M, 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'rezistenza genotipika 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'terapiji precedenti li ma ħadmux, iżda li ma kinux esposti qabel għall-klassi ta' integrase, kienet osservata s-sostituzzjoni G118R tal-inibitur ta' integrase f'5/159 pazjent ittrattati b'dolutegravir, mogħti flimkien ma' régimen ta' sfond magħżul mill-investigatur. 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.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

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

Effikaċċja klinika u sigurtà

Pazjenti li ma ħadux trattament qabel

L-effikaċċja ta' dolutegravir f'persuni infettati bl-HIV li ma ħadux terapija qabel hija bbażata fuq l-analizijiet ta' *data* fuq 48 ġimxha 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 ġimxha minn studju b'tikketta mikxufa, randomizzat u kkontrollat b'mod attiv FLAMINGO (ING114915) u *data* addizzjonali mill-faži tat-tikketta mikxufa ta' SINGLE għal 144 ġimxha. L-effikaċċja ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine fl-adulti hija appoġġata minn *data* ta' 144 ġimxha minn żewġ studji identici ta' 148 ġimxha, randomizzati, multiċentriċi, double-blind, tan-noninferiorità GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543).

Fi SPRING-2, 822 persuna adulta ġew magħżula b'mod aleatorju u nghataw mill-anqas doża waħda ta' Tivicay 50 mg darba kuljum jew raltegravir (RAL) 400 mg darbnej kulgum, it-tnejn mogħtija jew ma' ABC/3TC jew ma' TDF/FTC. Fil-linja baži, l-eti medjana tal-pazjenti kienet

36 sena, 14% kienu nisa, 15% ma kinux bojod, 11% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C 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 rċevew mill-anqas doža waħda ta' Tivicay 50 mg darba kuljum ma' doža fissa ta' abacavir-lamivudine (Dolutegravir + ABC/3TC) jew doža fissa ta' efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). Fil-linja baži, l-etià 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'Gimħa 48 (inkluži r-riżultati skont il-kovarjati prinċipali fil-linja baži) għal SPRING-2 u SINGLE huma murija f'Tabella 5.

Tabella 5 Rispons fi SPRING-2 u SINGLE wara 48 Gimħa (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 virologiku†	5%	8%	5%	6%
Tagħbija Virali fil-Linja Baži (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 baži (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				
Irġiel	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‡
* Aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja baži. † Jinkludi pazjenti li bidlu l-BR għal klassi ġidha jew bidlu BR mhux permessa skont il-protokoll jew minħabba nuqqas ta' effikaċċja qabel Ĝimħa 48 (għal SPRING-2 biss), pazjenti li waqqfu t-trattament qabel Ĝimħa 48 minħabba nuqqas jew telf tal-effikaċċja u persuni li kellhom ≥50 kopja fil-perjodu ta' 48 ġimħa. ‡ Id-differenza medja aġġustata bejn it-trattamenti kienet statistikament sinifikanti ($p<0.001$)				

F'Ġimħa 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-ħin medjan għat-trażżeen viral kien iqsar fil-pazjenti ttrattati b'dolutegravir (28 vs 84 jum, ($p<0.0001$, analiżi spċifikata minn qabel u aġġustata għall-multiplicità).

Fil-ġimħa 96, ir-riżultati kienu konsistenti ma dawk li dehru fil-ġimħa 48. Fi SPRING-2, dolutegravir kien għadu mhux inferjuri għal raltegravir (trażżeen virali f'81% vs 76% tal-pazjenti), u b'bidla medja fl-ġħadd ta' CD4 ta' 276 vs 264 ċelloli/mm³, rispettivament. F'SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC xorta kien għadu superjuri għal EFV/TDF/FTC (trażżeen virali f' 80% vs 72%, differenza fit-trattament 8.0% (2.3, 13.8), $p=0.006$, u b'bidla medja aġġustata fl-ġħadd ta' CD4 ta' 325 vs 281 ċelloli/ mm³, rispettivament. Wara 144 ġimħa fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażżeen virologiku 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 irċevel 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 koinfezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ, u 3% kienu CDC Klassi C; dawn il-karakteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. It-trażżeen virologiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir (90%) kien superjuri għall-grupp DRV/r (83%) fi 48 ġimħa. Id-differenza aġġustata fil-proporzjon u 95% CI kien 7.1% (0.9, 13.2), $p=0.025$. F'96 ġimħa, it-trażżeen virologiku 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 identiči ta' 148 ġimħa, randomizzati, double-blind, 1433 individwu adulti li qatt ma rċivew trattament antiretrovirali infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati għal jew reġimen b'żewġ medicini ta' dolutegravir 50 mg u lamivudine 300 mg darba kuljum, jew għal reġimen ta' tliet medicini 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-karakteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Is-soppressjoni virologika (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir u lamivudine ma kinitx inferjuri għall-grupp ta' dolutegravir u TDF/FTC wara 48 ġimħa, 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'għimgħa 48 abbaži 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' noninferjoritā speċifikat minn qabel ta' 10%.

Tabella 6 Rispons (<50 kpj/ml, snapshot) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Għimgħa 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/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm ³	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)
Feġġ mill-ġdid tal-marda sa' ġimġħa 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Bidla medja fl-ġħadd ta' CD4 mil-linja baži f'Għimgħa 48, c/ mm ³	224	217

^a aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' BL: HIV-1 RNA fil-plażma ($\leq 100,000$ kpj/mL vs. $> 100,000$ kpj/mL) u l-ġħadd 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 ġimġħa u wara 144 ġimġħa 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-inferjoritā ta' -10%, għall-istudji individwali kif ukoll għall-ġħall-analiżi miġbura, ara Tabella 7.

Tabella 7 Riżultati Viroloġici (algoritmu ritratt) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Ġimġħat 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
	Ġimġha 96		Ġimġha 144	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	86%	90%	82%	84%
Differenza fit-Trattament[†] (95% intervalli ta' kufidienza)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku	3%	2%	3%	3%
<u>Ragunijiet</u>				
Data f'dan il-perjodu, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Twaqqaf, nuqqas t'effikacċa	1%	<1%	1%	<1%
Twaqqaf, ragunijiet oħra, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Tibdil f'ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Ebda data viroloġika fil-perjodu Ġimġha 96/Ġimġha 144	11%	9%	15%	14%
<u>Ragunijiet</u>				
L-istudju twaqqaf minħabba AE jew mewt	3%	3%	4%	4%
L-istudju twaqqaf minħabba ragunijiet oħra	8%	5%	11%	9%
Ma sarx segwitu	3%	1%	3%	3%
Il-kunsens gie irtrirat	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-ġabru t'analizi huma simili għal dawk fl-istudji individwali.				
† Skont analizi ta' CMH-stratifikat b'aġġustament għall-fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linjal bażi li ġejjin: HIV-1 RNA fil-plażma ($\leq 100,000$ k/mL vs. $> 100,000$ k/mL) u ghadd taċ-ċelluli CD4+ (≤ 200 celluli/mm ³ vs. > 200 celluli/mm ³). Il-ġabru t'analizi kienet ukoll stratifikata skont l-istudju. Evalwata bl-użu ta' marġni ta' non-inferiorità ta' 10%.				
N = Numru ta' suġġetti f'kull grupp ta' trattament				

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

Rezistenza emergenti għat-trattament f'pazjenti mhux ittrattati qabel fejn it-terapija ma rnexxiet fuqhom

Tul 96 ġimġha fi SPRING-2 u FLAMINGO u 144 ġimġha f'SINGLE, ebda każ ta' rezistenza primarja emergenti għat-trattament għall-klassi ta' integrase jew NRTI ma deher fil-fergħ li kien fihom dolutegravir. Ghall-fergħat komparaturi, l-istess nuqqas ta' rezistenza emergenti għall-kura kien ukoll il-każ għal pazjenti trtrattati b'darunav/r fi FLAMINGO. Fi SPRING-2, erba' pazjenti fil-fergħa ta' RAL fal-lew it-trattament b'mutazzjonijiet kbar tal-NRTI u individwu wieħed żviluppa rezistenza għal raltegravir; f'SINGLE, sitt pazjenti fil-fergħa ta' EFV/TDF/FTC fal-lew it-trattament b'mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għall-NNRTI u wieħed żviluppa mutazzjoni kbira tal-NRTI. Matul 144 ġimġha 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 precedenti, 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 digħi kien hadu terapija antiretroviral (ART) qabel, ġew magħżula b'mod aleatorju u rċevew 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 baži, l-età 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 baži.

Ir-riżultati f'Għimgħa 48 (inklużi r-riżultati skont il-kovarjati prinċipali fil-linja baži) għal SAILING huma murija f'Tabella 8.

Tabella 8 Rispons f'SAILING wara 48 Ĝimħa (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 virologiku	20%	28%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont il-kovarjati fil-linja baži		
Tagħbija Virali fil-Linja Baži (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 baži (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		
Puntegg tas-Suxxettibilità Ġenotipika* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Puntegg 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		
Irġiel	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/Oħrajin	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%)
Žieda medja fiċ-ċellola T CD4+ (ċelloli/mm ³)	162	153
‡ Aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linjal bażi.		
§ 4 persuni kienet eskużi mill-analizi tal-effikaċċja minħabba l-integrità tad-data f'wieħed mis-siti tal-istudju		
*Il-Puntegg tas-Suxxettibilità Ĝenotipika (GSS) ġie definit bħala n-numru totali ta' ARTs fil-BR li iżolat viral ta' individwu wera suxxettibilità għalihom fil-linjal bażi, abbaži ta' testijiet tar-rezistenza ġenotipika.		
†Gruppi oħra kienet jinkludu: Il-kumpless (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), l-oħra 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 hadu raltegravir (64%), f'Gimgħa 48 (p=0.03).

Statistikament, numru anqas ta' individwi fallew it-terapija minħabba rezistenza ta' integrase li ġarget mit-trattament fuq Tivicay (4/354, 1%) milli fuq raltegravir (17/361, 5%) (p=0.003) (irreferi għas-sejjoni 'Rezistenza in vivo' aktar 'il fuq għad-dettalji).

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

Fl-istudju multiċentri, open-label, single-arm VIKING-3 (ING112574), persuni infettati bl-HIV-1 li kienu hadu ART qabel u li kellhom falliment viroloġiku u evidenza kurrenti jew storika ta' rezistenza għal raltegravir u/jew elvitegravir irċevew Tivicay 50 mg darbejin kuljum mat-terapija ta' sfond kurrenti li ma ġadmitx, għal 7 ijiem iżda b'ART ta' sfond ottimizzata minn Jum 8. L-istudju rregista 183 pazjent, 133 b'rezistenza għall-INI fl-Iskrining u 50 b'evidenza storika biss ta' rezistenza u mhux rezistenza (fl-iskrining). Raltegravir/elvitegravir kien parti mit-terapija kurrenti li ma ġadmitx f'90/183 pazjent (parti mit-terapiji preċedenti li ma ġadmx fl-oħrajn). Fil-linjal 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-linjal 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 rezistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linjal 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-linjal bażi, kif muri f'Tabella 9.

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

Parametri fil-linja baži	Dolutegravir 50 mg BID N=88		
	n	HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL Medju (SD) fil-Plažma	Medjan
Grupp b'mutazzjoni IN derivata fil-linja baži 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 bħala parti mill-kors li ma rnexxiex attwali, 88 kellhom mutazzjonijiet INI primarji li setgħu jinkixfu fil-Linja baži 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 baži (N=60) (jigifieri RAL/EVG ma kienx parti mit-terapija kurrenti li ma ġadmitx) kien hemm tnaqqis ta' 1.63 log₁₀ fit-tagħbija virali f'jum 8.

Wara l-faži ta' monoterapija funzjonal, il-pazjenti kellhom l-opportunità li jerġġu jottimizzaw it-terapija ta' sfond tagħhom meta jkun possibbli. Fuq il-baži ta' *data ta'* 24 ġimgħa għall-183 pazjent kollha, 126 (69%) kellhom <50 kopja/mL RNA f'Għimgħa 24 (Algoritmu ritratt). Il-pazjenti li waqqfu t-terapija b'dolutegravir għal raġunijiet ta' nuqqas ta' effikċċa, jew li kienu devjazzonijiet mill-protokoll għal doż-ġġieha hażin ta' dolutegravir jew użu ta' medikazzjoni pprojbita huma eskluzi fl-analizi tal-popolazzjoni b'Rizultati Viroloġiku (VO). Ir-rispons korrispondenti għall-popolazzjoni VO kien ta' 75% (120/161, ġimgħa 24) u 69% (111/160, ġimgħa 48).

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

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

Grupp b'Mutazzjoni IN derivata	ġimgħa 24 (N=161)					ġimgħa 48 (N=160)
	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'Gimħa 24 il-bidla medjana fl-ghadd ta' ċelloli T CD4+ mil-linja baži kien ta' 61 ċellola/mm³ għal VIKING-3 fuq il-baži tad-data osservata u ta' 110 ċelluli/mm³ f'Gimħa 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 primaria għall-INIs fl-Iskrining, gew magħżula b'mod aleatorju sabiex jircievu dolutegravir 50 mg darbtejn kuljum jew plaċebo mat-terapija kurrenti li ma ħadmitx, għal 7 ijiem segwit minn fażi open label bil-persuni kollha jircievu dolutegravir. Fil-linja baži, 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 baži 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 baži: 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 baži. 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-Linjalba baži fl-HIV-1 RNA fil-Plażma ta' -1.2 log₁₀ kopji/mL (95% CI -1.5 - -0.8log₁₀ 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 baži. Fil-ġimħa 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-ġimħa 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' Faži I/II fuq 48 ġimġha li għaddej bħalissa (P1093/ING112578), il-parametri farmakokinetici, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' dolutegravir pilloli miksijin b'rita u pilloli li jinfirxu wara dożaġġ ta' darba kuljum gew evalwati f'korsijiet kombinati fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimġhat sa < 18-il sena, li l-maġgioranza tagħhom kellhom esperjenza ta' trattament.

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

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

	Ġimġha 24 N=75		Ġimġha 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-ġħadd 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 virologiku, 5/36 akkwistaw sostituzzjoni G118R ta' inibitur ta' integrase. Minn dawn il-ħamsa, 4 parteċipanti kellhom sostituzzjonijiet addizzjonali assosjati mal-integrase kif ġej: L74M, E138E/K, E92E/Q u T66I. Erbgħa mill-5 partecipanti b'G118R emergenti kellhom *data* fenotipika disponibbli. L-FC ta' dolutegravir (bidla tal-fold meta mqabbel mal-virus tat-tip selvagg 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 ġimġhat sa taħbi is-6 snin li għandhom infel-żzjoni tal-HIV (ara sejjon 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine bħala regiemen 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' Faži I f'individwi b'saħħithom, is-CVb% ghall-AUC u s-C_{max} bejn l-individwi varjaw minn ~20 sa 40% u s-C_t 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 relativa tal-pilloli li jinfirxu hija madwar 1.6 darbiet oghla meta mqabbla mal-pilloli miksijin b'rita. Għalhekk, doža ta' 50 mg dolutegravir mogħtija bhala pillola(i) miksija(in) b'rita sejkollha esponenti simili għal doža ta' 30 mg dolutegravir mogħtija bhala sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg. Bl-istess mod, doža ta' 40 mg dolutegravir mogħtija bhala erba' pilloli miksijin b'rita ta' 10 mg se tipprovd esponenti komparabbi għal doža ta' 25 mg dolutegravir mogħtija bhala ġumes pilloli li jinfirxu ta' 5 mg.

Assorbiment

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

L-ikel żied il-livell u naqqas ir-rata tal-assorbiment ta' dolutegravir. Il-bijodisponibilità ta' dolutegravir tiddeppendi 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 sighħat minn sagħtejn taħt kundizzjonijiet ta' stonku vojt, rispettivament għall-pillola miksija b'rita. Dawn iż-żidiet jistgħu jkunu klinikament rilevanti fil-preżenza ta' certa rezistenza għall-klassi ta' integrase, madankollu s-sinifikat kliniku taż-żieda fl-esponenti ma' ġiex muri. Għalhekk, , Tivicay huwa rakkommandat li jittieħed mal-ikel minn pazjenti infettati bl-HIV u b'rezistenza għall-klassi ta' integrase (ara sezzjoni 4.2).

Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir ma ġietx stabilita.

Distribuzzjoni

Dolutegravir jeħel 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-konċentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet relatati mal-mediċina, tar-radjuattività fid-demm totali u fil-plażma kienu bhala medja bejn 0.441 sa 0.535, li jindika rabta minima tar-radjuattività mal-komponenti cellulari tad-demm. 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-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kienet medja ta' 18 ng/mL (komparabbi 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 cervikovaġinali, it-tessut ġervikali u t-tessut vaġinali kienet 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 predominant li jiċċirkola fil-plażma; l-eliminazzjoni mill-kliewi tas-sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u ġamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħha mhux mibdula fl-ippurgar. Mhux magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex minħabba s-sustanza attiva mhux assorbita jew l-eskrezzjoni bil-jari tal-konjugat tal-glucuronide, li jista' jiġi degradat aktar biex jifforna l-kompost prinċipali fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħha 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 mediciċini

In vitro, dolutegravir ma wera ebda inibizzjoni diretta jew dghajfa ($IC_{50} > 50 \mu M$) 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 mediciċinali 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-tnejħha 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 linear b'żidiet inqas milli proporzjonal mad-doża fl-esponiment tal-plażma minn 2 għal 100 mg; madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal dolutegravir tidher proporzjonal mad-doża minn 25 mg għal 50 mg għall-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita. B'50 mg pillola miksija b'rita darbejn kuljum, l-esponiment matul 24 siegħha 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 (INN111521) urew attivitā antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża, bi tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' $2.5 \log_{10} f'jum 11$ għad-doża ta' 50 mg. Dan ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-aħħar doża fil-grupp li ha d-doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita.

Immuḍellar tal-PK/PD bl-użu ta' *data* miġbura minn studji klinici fuq pazjenti rezistenti għall-integrase jissuġġerixxi li ż-żieda fid-doża minn 50 mg pillola miksija b'rita darbejn kuljum għal-

100 mg pillola miksija b'rita darbtejn kuljum tista' żżid l-effikaċja ta' dolutegravir f' pazjenti b'rezistenza għall-integrase u b'għażiell limitati ta' trattament minħabba rezistenza avvanzata għal hafna klassijiet. Il-proporzjon ta' dawk li rrispondew (HIV-1 RNA <50 c/mL) fil-ġimġha 24 kien previst li jiżdied b'madwar 4-18% fl-individwi b'mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Ghalkemm dawn ir-riżultati simulati ma ġewx ikkonfermati fil-provi kliniči, 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'għażiell generali limitati ta' trattament minħabba rezistenza avvanzata għal hafna klassijiet. M'hemm l-ebda *data* klinika dwar is-sigurta 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-sigurta 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 ġimħat sa < 18-il sena ġiet evalwata f'żewġ studji li għadhom għaddejjin (P1093/ING112578 u ODYSSEY/201296). L-esponenti 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' Dožagg ta' Dolutegrav ir ^a	Doža Darba Kuljum (mg)	Parametru PK Medja Ġeometrika (90% CI)		
			Cmax (µg/mL)	AUC0-24h (µg*h/mL)	C24h (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 Ģeometrika				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT= pillola li tinfirex					
FCT= pillola miksijsa 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'doži ta' darbejn kuljum ta' kategorija ta' piż alternattivi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 13. B'kuntrast ma' dožagg ta' darba kuljum, ma gietx ikkonfermata *data* simulata għal dožagg alternattiv ta' darbejn kuljum fi provi kliniči.

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' Dožagg ta' Dolutegrav ir ^a	Doža 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 <10c	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-užu 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-tnejħiha tas-sustanza attiva mhux mibdula mill-kliewi hija mogħdija minuri tal-eliminazzjoni għal dolutegravir. Sar studju tal-farmakokinetika ta' doža waħda ta' 50 mg ta' pilloli miksijin b'rita ta' dolutegravir f'persuni b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr <30 mL/min) u qabel 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 neċċesarju l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Tivicay ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat principally mill-fwied. Ingħatat doža waħdanja 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 darbejnej aktar fl-esponiment mhux marbut għal dolutegravir fil-persuni li kellhom indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbel mal-kontrolli b'saħħithom. Ma huwa meqjus neċċesarju l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' Tivicay ma ġiex studjat.

Polimorfizmi fl-enzimi li jimmabolizzaw il-mediciċini

Ma hemm ebda evidenza li l-polimorfizmi komuni fl-enzimi li jimmabolizzaw il-mediciċini jbiddlu l-farmakokinetika ta' dolutegravir b'mod klinikament sinifikanti. F'meta-analizi li fiha ntużaw kampjuni ta' farmakoġenomiċi miġbura fi studji kliniči fuq individwi b'saħħithom, persuni b'genotipi ta' UGT1A1 (n=7) li jagħtu metabolizmu fqir ta' dolutegravir kellhom tnejħiha 32% aktar baxxa ta' dolutegravir u AUC 46% ogħla meta mqabbel ma' individwi b'genotipi assoċjati ma' metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Sess

Analizjiet farmakokinetici 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

Analizjiet farmakokinetici 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-ghoti ta' doża unika mill-ħalq lil individwi ġappuniżi tidher simili għall-parametri osservati f'persuni tal-Punent (Stati Uniti).

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew C

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li ko-infezzjoni bil-virus tal-epatite C 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 mutaġeniku jew klastoġeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* f'batterji u kulturi ta' cċelloli 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-ogħla doża t-testjata (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 teratogeničità (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 teratogeničità (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, ffit/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 tnaqqiset 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 ogħla milli fil-bnedmin bl-esponiment pedjatriku rakkomandat. Ma ġewx identifikati organi fil-mira ġoddha fiż-żgħar paragunabbli mal-adulti. Fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel u wara t-tweliż 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-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 jipproċi esponimenti sistemiċi 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-ġoti 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. TAGħrif 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 Inkompatibbiltajiet

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
Aħżeen fil-pakkett originali 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-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fi

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

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Kull flixkun fih dessikant.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħid 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/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2014

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Asenċija 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 FARMAČEWTIKA

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 medicinali antriretroviral oħra għat-trattament ta' persuni adulti, adolexxenti u tfal ta' mill-inqas 4 ġimgħat jew iktar u li jiżnu mill-inqas 3 kg infettati bil-Virus tal-Immunodeficienza tal-Bniedem (HIV).

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoġi

Adulti

Pazjenti infettati bl-HIV-1 mingħajr rezistenza dokumentata jew klinikament suspettata ghall-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 hin ma' xi mediciċini oħra (eż. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, jew rifampicin). Jekk jogħġibok irreferi għal sezzjoni 4.5.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'rezistenza ghall-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' rezistenza dokumentata li tinkludi mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥2 minn G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, l-immudellar jissuġġerixxi li tista' tiġi kkunsidrata doża aktar għolja għal pazjenti b'għażliet limitati ta' trattament (inqas minn 2 aġenti attivi) minħabba rezistenza avvanzata għal ħafna klassijiet (ara sezzjoni 5.2).

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

Adolexxenti, tfal u trabi minn 4 ġimħat 'il fuq u li jiżnu mill-anqas 3 kg

Pazjenti infettati bl-HIV-1 mingħajr rezistenza ghall-klassi integrase

Id-doża rakkodata ta' dolutegravir hija determinata skont il-piż u l-età (ara Tabella 1 u sezzjoni 5.2).

Tabella 1 Rakkodazzjonijiet tad-doża pedjatriċi għal pilloli li jinfirxu

Piż tal-ġisem (kg)	Doża
3 sa anqas minn 6	5 mg darba kuljum
6 sa anqas minn 10 < 6 xhur	10 mg darba kuljum
	15 mg darba kuljum
10 sa anqas minn 14	20 mg darba kuljum
14 sa anqas minn 20	25 mg darba kuljum
20 jew aktar	30 mg darba kuljum

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

Tabella 2 Rakkodazzjonijiet tad-doża pedjatrika alternattiva għal pilloli pilloli li jinfirxu

Piż tal-ġisem (kg)	Doża
3 sa anqas minn 6	---
6 sa anqas minn 10 < 6 xhur	5 mg darbtejn kuljum
	10 mg darbtejn kuljum
10 sa anqas minn 14	10 mg darbtejn kuljum

14 sa anqas minn 20	15 mg darbtejn kuljum
20 jew aktar	15 mg darbtejn kuljum

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

M'hemmx data biżżejjed biex tiġi rrakkomandata doża għal dolutegravir f'adolexxenti, tfal u trabi rezistenti għall-inhibitur ta' integrase.

Pilloli miksijin b'rīta

Tivicay huwa disponibbli bhala pilloli li jinfirxu għal pazjenti li għandhom 4 ġimħat jew aktar u li jiżnu mill-anqas 3 kg, jew għal pazjenti li il-pilloli miksijin b'rīta mhumiex xierqa għalihom. Tivicay huwa disponibbli bhala pilloli miksijin b'rīta 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'rīta. Madankollu, il-bijodisponibilità tal-pilloli li jinfirxu u l-pilloli miksijin b'rīta mhix komparabbi, għalhekk mhumiex interkambjabbi fuq baži ta' milligramma għal kull milligramma (ara sezzjoni 5.2). Perezempju, id-doża rakkomandata għall-adulti għal pilloli li jinfirxu hija 30 mg kontra 50 mg għal pilloli miksijin b'rīta. Pazjenti li jibdlu bejn pilloli li jinfirxu u pilloli miksijin b'rīta għandhom isegwu r-rakkomandazzjonijiet tad-dożagiġ 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 sīghat. Jekk id-doża li jmiss tkun fi żmien 4 sīghat, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża li tilef u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda ta' dożagiġ 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 jeħtiegu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, mhux fuq dijalisi). Data mhix disponibbli dwar individwi li jircievu dijalisi 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 ħafif 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-effikaċċja ta' dolutegravir fit-tfal ta' taħt 1-4 ġimħat jew li jiżnu anqas minn 3 kg ma gewx determinati s'iċċa. M'hemmx biżżejjed data biex tiġi rakkomandata doża għal dolutegravir f'adolexxenti, tfal u trabi rezistenti għal inhibitur ta' integrase. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

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

Meta jinhallu, l-ammont ta' ilma jiddejendi fuq in-numru ta' pilloli preskritt. Il-pillola(i) għandha(hom) tithallat(jithalltu) ghalkollox 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 sħaħ, 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 wieħed mill-eċċipjenti elenkti fis-sezzjoni 6.1.

Prodotti medicinali b'moded terapewtiċi dojq li huma substrati ta' trasportatur tal-kazzjonijiet organici 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' tkhassib partikolari

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kienu rrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'dolutegravir, u dawn kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi kultant, disfunzjoni tal-organi, fosthom reazzjonijiet severi tal-fwied. Dolutegravir u prodotti medicinali oħra ta' suspect għandhom jitwaqqfu immedjatament jekk jiżviluppaw sinjalji 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, u ġigħ fil-muskoli jew fil-ġoggi, infafet, leżjonijiet fil-halq, konġuntivite, edima fil-wiċċ, esinofilia, anġjoedima). Għandu jiġi mmonitorjat l-istatus kliniku fosthom l-amino transferases fil-fwied u l-bilirubina. Id-dewmien biex jitwaqqaf it-trattament b'dolutegravir jew sustanzi attivi oħra ta' suspect 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'defičjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatici jew opportunistiċi residwi u tikkawża kondizzjonijiet klinici serji, jew taħrix tas-sintomi. Generalment, dawn is-sintomi kienu osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimġhat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempiji 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 meħtieg. Disturbi awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves and autoimmune hepatitis) ġew irrapprtati wkoll li jseħħu fl-ambitu tar-rikostituzzjoni immunitarja, madankollu, il-ħin irrapprtati 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 rakkommandat 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 opportunistici

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

Interazzjonijiet bejn il-medicini

Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi ta' integrase għandhom jiġu evitati fatturi li jnaqqsu l-esponenti għal dolutegravir. Dan jinkludi l-ghoti fl-istess ħin ma' prodotti mediciinali li jnaqqsu l-esponenti għal dolutegravir (eż. antacidu li fih il-manjeżju/aluminju, supplimenti tal-ħadid u tal-kalċju, multivitamini u sustanzi indutturi, etravirine (mingħajr inhibituri tal-protease msahha), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort u certi prodotti mediciinali antiepilettici) (ara sezzjoni 4.5).

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

Dolutegravir żied il-konċentrazzjoni ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-ghoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm il-kontroll għiġiem (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-kliewi u, għalhekk, huwa importanti li waqt l-ghoti flimkien ma' dolutegravir tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidozi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnethha tal-kreatinina fl-istadju 3a [CrCl] 45–59 mL/min) u huwa rakkommandat approċċ kawt. Tnaqqis fid-doża ta' metformin għandu jiġi kkunsidrat bis-serjetà.

Osteonekroži

Għalkemm l-etjologija hija kkunsidrata bħala multifattorjali (li tinkludi l-użu ta' kortikosterojdi, bifosfonati, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem iż-żejjed għoli), kienu rrappurtati każżejjiet ta' osteonekroži f'pazjenti b'mard tal-HIV avvanzat u/jew esponiment fit-tul għas-CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżaati biex ifittxu parir mediku jekk ihossu wiegħi fil-ġogji, ebusija fil-ġogji 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', parżjalment ikun relataż mal-kontroll tal-mard u tal-istil tal-ħajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każżejjiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament. Ghall-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 mediciċini ta' dolutegravir 50 mg pilloli miksiżin b'rta 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 rezistenza magħrufa jew suspettata għall-klassi ta' inibit 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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

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

Dolutegravir jiġi eliminat principally permezz tal-metabolizmu minn UGT1A1. Dolutegravir huwa wkoll substrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, u BCRP; għalhekk proddi 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-ghot fl-istess hin ta' dolutegravir u proddi mediċinali oħra 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-acidu (ara Tabella 2).

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

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 medicinali 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 organici 2 (OCT2) tal-kliewi u t-trasportatur tal-estrużjoni tal-multimediciċi u t-tossini (MATE) 1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14 % fit-tnejħiha tal-krejatinina (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 medicinali li t-tnejħiha 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 ġietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti medicinali li t-tnejħiha tagħhom tiddependi fuq OAT3 u/jew MATE-1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 3).

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi ma' prodotti medicinali antiretroviral u mhux antiretrovrali huma elenkti f'Tabella 3.

Tabella tal-interazzjonijiet

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

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn il-Mediċini

Prodotti medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess ħin
Sustanzi Antivirali ghall-HIV-1		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħha	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _T ↓ 88 % Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħha naqqas il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Id-doża għall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħha. 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 % $C\tau$ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % $C\tau$ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % $C\tau$ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux efavirenz (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Mhx studjata, huwa mistenni tnaqqis simili flesponiment kif osservat b'efavirenz, minħabba l-induzzjoni)	Id-doża għall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' nevirapine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase għandhom jiġu kkunsidrati kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinkludux nevirapine (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % $C\tau$ ↑ 22 % Rilpivirine ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % $C\tau$ ↓ 8 % Tenofovir ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Inhibituri ta' Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % $C\tau$ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Tivicay m'għandux jingħata f'doża ta' aktar minn 30 mg darbejn kuljum f'kombinazzjoni ma' atazanavir (ara sezzjoni 5.2) minħabba nuqqas ta' data.

	(inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 6 2% C_{max} ↑ 34 % $C\tau$ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inibizzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	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) minħabba nuqqas ta' data
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % $C\tau$ ↓ 76 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess ħin ma' tipranavir/ritonavir. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piżi għandha tingħata darbtejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % $C\tau$ ↓ 49 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fin-nuqqas ta' rezistenza għall-klassi integrase. Fil-preżenza ta' rezistenza għandha tingħata għandhom jiġi kkunsidrat 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 bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi Antivirali oħra		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % $C\tau$ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir ma biddilx il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-konċentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sustanzi oħra		
<i>Imblokkatur tal-kanal tal-potassium</i>		
Fampridine (magħruf ukoll bhala dalfampridine)	Fampridine ↑	L-ghoti flimkien ta' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża aċċessjonijiet minħabba l-konċentrazzjoni fil-plażma miżjud ta' fampridine permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; l-ghoti flimkien ma ġiex studjat. L-ghoti flimkien ta' fampridine ma' dolutegravir huwa kontraindikat.

<i>Antikonvulsanti</i>		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % $C\tau$ ↓ 73 %	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbejn kuljum meta jingħata flimkien ma' carbamazepine. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw alternattivi għal carbamazepine f'pazjenti rezistenti għal INI.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Mhx studjata, huwa mistenni tnaqqis minħabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espozizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinklud Dawn l-indutturi metabolici f'pazjenti rezistenti għal INI.
<i>Sustanzi antifungali azole</i>		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Mhx studjata)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Abbaži ta' <i>data</i> minn inibituri oħra ta' CYP3A4, mhix mistennija żieda evidenti.
<i>Prodotti mill-ħnejnej</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Mhx studjata, huwa mistenni tnaqqis minħabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espozizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża ghall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbejn kuljum meta jingħata flimkien ma' St. John's wort. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fejn ikun possibbli għandhom jintużaw kombinazzjonijiet alternattivi li ma jinklud Dawn 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 % (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidu li fih il-manjeżju/aluminju għandu jittieħed separat sewwa fil-ħin mill-ghoti ta' dolutegravir (minimu ta' sagħtejn wara jew 6 sīgħaq qabel).
Supplimenti tal-kalċju (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	Meta jittieħed mal-ikel, Tivicay u supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hadid jew manjesju jistgħu jittieħdu fl-istess ħin. - Jekk Tivicay jittieħed fi stat sajjem, Dawn is-supplimenti għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sīgħaq qabel it-teħid ta' Tivicay.
Supplimenti tal-hadid (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 %	It-naqqis iddikjarat fl-espozizzjoni 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 manjesu) (jittieħdu waqt sawm)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	
<i>Kortikosterojdi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % $C\tau$ ↑ 17 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Antidijabetici</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 darbejn kuljum: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-ghoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm kontroll għiċemiku. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minħabba r-riskju akbar ta' aċidoži lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi minħabba żieda fil-konċentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Antimikobatterici</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % $C\tau$ ↓ 72 % (Induzzjoni ta' UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża għall-adulti rakkodata ta' dolutegravir għandha tingħata darbejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' rifampicin fin-nuqqas ta' rezistenza għall-klassi integrase. F'pazjenti pedjatriċi, id-doża ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż għandha tingħata darbejn kuljum. Fil-preżenza ta' rezistenza għall-klassi integrase din il-kombinazzjoni għandha tigi evitata (ara sezzjoni 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % $C\tau$ ↓ 30 % (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Kontracettili orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 %	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

	$C_{\max} \downarrow 1\%$ NGMN ↔ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 11\%$	fid-doža tal-kontracetivi orali meta jingħataw fl-istess ħin ma' dolutegravir.
<i>Analgesici</i>		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0\%$ $C\tau \downarrow 1\%$	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doža 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 neċċesarju.

Ammont kbir ta' data dwar nisa tqal (aktar minn 1000 riżultat espost) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva jew feto/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 kaž għal kull 1,000 twelid haj (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 jieħdu dolutegravir fil-konċepimento (aktar minn 9,400 espożizzjoni) meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jieħdu korsijiet antiretroviral li ma fihomx dolutegravir fil-konċepimento (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 jieħdu dolutegravir fil-konċepimento (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'nis ta' tħalli li qed jgħix bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilikali 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.

Treddiġ

Dolutegravir huwa eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar (gi-e 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 jgħix 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 iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġburin f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala tal-anqas possibbilment relatati ma' dolutegravir huma elenkti 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 ($< 1/10,000$).

Tabella 4 Reazzjonijiet Avversi

Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività ecćessiva (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Sindrome tar-Rikostituzzjoni Immuni (ara sezzjoni 4.4)**
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqad
	Komuni	Ħolm 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 realizzat* *specjalment 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***
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Komuni	Raxx
	Komuni	Ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Artralgja
	Mhux komuni	Mijalġja
Disturbi ġeneralu u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni	Żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK), żieda fil-piż

**ara hawn iffel taħt Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi.

***flimkien ma' żieda fit-transaminases.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Bidliet fil-bijokimika tal-laboratorju

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

Ko-infezzjoni bl-Epatite B jew C

Fl-istudji ta' Faži III, pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C kienu permessi li jirregistraw bil-kundizzjoni li t-testijiet fil-linja baži tal-kimika tal-fwied ma kinux jaqbżu 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). B'mod generali, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati bl-epatite B u/jew C kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr ko-infezzjoni tal-epatite B jew C, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kien aktar għoljin fis-sottogrupp li kellu ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C ghall-gruppi kollha ta' trattament. F'xi pazjenti b'ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C 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 immunitarju

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

Parametri metabolici

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

Popolazzjoni pedjatrika

Abbaži tad-data disponibbli mill-istudji P1093 (ING112578) u ODYSSEY (201296) li għaddejjin f'172 tarbija, tfal u adolexxenti (ta' 4 ġimġħat jew aktar, sa anqas minn 18-il sena, u jiżnu mill-anqas 3 kg), li rċeew id-doži rakkomandati ta' pilloli li jinfirxu jew pilloli mikṣijin b'rita darba kuljum, ma kienx hemm tipi addizzjonal 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 medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċċi 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 pilloli mikṣijin b'rita f'individwi b'saħħithom) ma żvelat l-ebda sintomi jew sinjali spċifici, apparti minn dawk elenkti bħala reazzjonijiet avversi.

Gestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikata jew kif rakkommandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli. Ma hemm l-ebda trattament spċificu għal doža eċċessiva ta' dolutegravir. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata trattament ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq, kif meħtieg. Billi dolutegravir jeħel hafna mal-proteini tal-plażma, mhuwiex probabbli li se jitneħħha b'mod sinifikanti permezz ta' dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

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 jeħel mas-sit attiv tal-integrase u jimblokk 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 ċċelloli MT-4 din varjat minn 0.7-2 nM. Kienu osservati IC_{50s} għal iżolati kliniči mingħajr l-ebda differenza kbira bejn is-sottotipi; f'ġabru 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 antiretroviral oħra t-testjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc u raltegravir. Barra minn hekk, ma dehrux effetti antagonistiċi għal dolutegravir u adefovir, u ribavirin ma kelli 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 ghall-proteini ta' 0.064 ug/mL.

Reżistenza

Rezistenza 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 magħżu dehru bil-mod,

b'sostituzzjonijiet fil-požizzjonijiet 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 kliniči. Meta ntużat ir-razza NL432, intgħażlu l-mutazzjonijiet E92Q (FC 3) u G193E (ukoll FC 3). Il-mutazzjoni E92Q intgħażlet f'pazjenti li kellhom rezistenza digà eżistenti għal raltegravir li mbagħad gew ittrattati b'dolutegravir (elenkata bhala mutazzjoni sekondarja għal dolutegravir).

F'esperimenti oħra ta' għażla fejn intużaw iżolati kliniči tas-sottotip B, il-mutazzjoni R263K dehret fil-ħames iżolati kollha (wara 20 ġimġha u succcessivament). 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 għet irrappurtata minn żewġ pazjenti individwali li kienu hadu ART iżda li ma kinux hadu 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 jaffettawx is-suxxettibilità *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi. Meta mutazzjonijiet elenkat bħala mutazzjonijiet sekondarji assoċjati mal-inhibituri ta' integrase (għal raltegravir/elvitegravir) jiġu miżjudha 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)), īlief fil-każ tal-mutazzjoni Q148, fejn tidher FC ta' 5-10 jew ogħla bil-kombinazzjoni ta' mutazzjonijiet sekondarji. L-effett mill-mutazzjonijiet Q148 (H/R/K) gie 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' rezistenza (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' qtugħi il-linja klinikament rilevanti (FC vs virus fl-istat naturali); ir-rezistenza ġenotipika kienet fattur ta' tbassir ahjar għar-riżultat.

Seba' myja u ħames iżolati rezistenti għal raltegravir minn pazjenti li kienu hadu raltegravir qabel gew analizzati għas-suxxettibilità għal dolutegravir. Dolutegravir għandu <10 FC kontra 94 % tas-705 iżolati kliniči.

Rezistenza in vivo

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

F'pazjenti b'terapiji preċedenti li ma ħadmux, iżda li ma kinux esposti qabel ghall-klassi ta' integrase (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inhibituri ta' integrase f'4/354 pazjent (segwit u 48 ġimġha) ittrattati b'dolutegravir, li nghata 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 digà eżistenti u huwa prezunt li kellu integrase jew infettat b'virus rezistenti ghall-integrase permezz ta' trasmissjoni. Il-mutazzjoni R263K intgħażlet ukoll *in vitro* (ara aktar 'il fuq).

Fil-preżenza ta' rezistenza ghall-klassi ta' integrase (studju VIKING-3) dawn il-mutazzjonijiet gew magħżula fi 32 pazjent b'falliment virologiku definit mill-protokoll sa Ġimgħa 24 u b'genotipi akkoppjati (kollha ttrattati b'doża ta' 50 mg ta' dolutegravir pilloli mikṣijin b'rita darbejn 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-rezistenza ta' integrase li ħarget mit-trattament generalment dehret f'pazjenti bi storja tal-mutazzjoni Q148 (linja baži jew storika). Humes individwi oħra esperjenzaw PDVF bejn il-ġimgħat 24 u 48, u 2 minn dawn il-5 kellhom mutazzjonijiet emergenti għat-trattament. Mutazzjonijiet jew tahliet li žviluppaw 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'rezistenza genotipika 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 precedenti li ma ġadmx, iżda li ma kinux esposti qabel ghall-klassi ta' integrase, kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inhibituri ta' integrase f'5/159 pazjent ittrattati b'dolutegravir, mogħti flimkien ma' terapija ta' sfond magħżula mill-investigatur. Minn dawn il-hamsa, 4 partecipant kellhom sostituzzjonijiet addizzjonalni assoċjati mal-integrase kif ġej: L74M, E138E/K, E92E/Q u T66I. Erbgħa mill-5 partecipanti 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' partecipanti varjat minn 6 sa 25 darba.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma dehrux effetti rilevanti fuq l-intervall QTc b'doži li jaqbżu d-doža klinika b'madwar tliet darbiet.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Pazjenti li ma ġadux trattament qabel

L-effikaċċja ta' dolutegravir f'persuni infettati bl-HIV li ma ġadux terapija qabel hija bbażata fuq l-analizjiet 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* addizzjonalni mill-faži tat-tikketta mikxufa ta' SINGLE għal 144 ġimgħa. L-effikaċċja 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' inferjoritā GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543).

Fi SPRING-2, 822 persuna adulta gew magħżula b'mod aleatorju u nghataw mill-anqas doža waħda ta' dolutegravir 50 mg pilloli mikṣijin b'rita darba kuljum jew raltegravir (RAL) 400 mg darbejn kuljum, it-tnejn mogħtija jew ma' ABC/3TC jew ma' TDF/FTC. Fil-linja baži, 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 rċevew mill-anqas doża waħda ta' dolutegravir 50 mg pilloli mikṣijin 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 baži, 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'Gimġha 48 (inkluži r-riżultati skont il-kovarjati prinċipali fil-linja baži) għal SPRING-2 u SINGLE huma murija f'Tabbera 5.

Tabbera 5 Rispons fi SPRING-2 u SINGLE wara 48 Gimġha (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%
Tagħbijsa Virali fil-Linja Baži (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 baži (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‡
* Aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja baži.				
† Jinkludi pazjenti li bidlu l-BR għal klassi ġidida jew bidlu BR mhux permessa skont il-protokoll jew minħabba nuqqas ta' effikaċċa qabel Ĝimħa 48 (għal SPRING-2 biss), pazjenti li waqqfu t-trattament qabel Ĝimħa 48 minħabba nuqqas jew telf tal-effikaċċa u persuni li kelhom ≥50 kopja fil-perjodu ta' 48 ġimħa.				
‡ Id-differenza medja aġġustata bejn il-kuri kienet statistikament sinifikanti ($p<0.001$)				

F'Ġimħa 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-ħin medjan għat-trażżeen viral kien iqsar fil-pazjenti ttrattati b'dolutegravir (28 vs 84 jum, ($p<0.0001$, analiżi speċifikata minn qabel u aġġustata ghall-multiplicità).

Fil-ġimħa 96, ir-riżultati kienu konsistenti ma dawk li dehru fil-ġimħa 48. Fi SPRING-2, dolutegravir kien għadu mhux inferjuri għal raltegravir (trażżeen virali f'81 % vs 76 % tal-pazjenti), u b'bidla medja fl-ghadd ta' CD4 ta' 276 vs 264 ċelloli/mm³, rispettivament. F'SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC xorta kien għadu superjuri għal EFV/TDF/FTC (trażżeen virali fi 80 % vs 72 %, differenza fit-trattament 8.0 % (2.3, 13.8), $p=0.006$, u b'bidla medja aġġustata fl-ghadd ta' CD4 ta' 325 vs 281 ċelloli/mm³, rispettivament. Wara 144 ġimħa fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażżeen virologiku inżamm, il-fergħa ta' dolutegravir + ABC/3TC (71 %) kienet superjuri ghall-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 irċevew doża waħda ta' jew dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rīta 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 C, u 3 % kienu CDC Klassi C; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. It-trażżeen virologiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir (90 %) kien superjuri għall-grupp DRV/r (83 %) fi 48 ġimħa. Id-differenza aġġustata fil-proporzjon u 95 % CI kienet 7.1 % (0.9, 13.2), $p=0.025$. F'96 ġimħa, it-trażżeen virologiku 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 identiči ta' 148 ġimħa, randomizzati, double-blind, 1433 individwu adulti li qatt ma rċivew trattament antiretroviral i-infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati għal jew regiemen b'żewġ mediciċini ta' dolutegravir 50 mg u lamivudine 300 mg darba kuljum, jew għal regiemen ta' tliet mediciċini ta' dolutegravir 50 mg darba kuljum ma' doża fissa ta' TDF/FTC. L-individwi ġew irregistriati b'HIV-1 RNA fil-plaźma fl-iskrinjar ta' 1000 c/mL sa' $\leqslant 500,000$ 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-karatteristici kieni simili bejn il-gruppi ta' trattament. Is-soppressjoni virologika (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ta' dolutegravir u lamivudine ma kinitx inferjuri ghall-grupp ta' dolutegravir u TDF/FTC wara 48 ġimgha, kif muri f'Tabella 5. Ir-riżultati tal-analiżi miġbura kieni 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-plažma f' ġimgha 48 abbaži 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' noninferjoritā speċifikat minn qabel ta' 10%.

Tabella 6 Rispons (<50 kpj/ml, snapshot) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Ġimħa 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/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm ³	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)
Fegg mill-ġdid tal-marda sa ġimħa 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Bidla medja fl-ġħadd ta' CD4 mil-linja baži f'Ġimħa 48, c/ mm ³	224	217

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

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

Wara 96 ġimħa u wara 144 ġimħa 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-marġni ta' non-inferjoritā ta' -10%, għall-istudji individwali kif ukoll ghall-analiżi miġbura, ara Tabella 7.

Tabella 7 Riżultati Viroloġici (algoritmu ritratt) f'GEMINI 1 + 2, data miġbura f'Ġimġħat 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
	Ġimġha 96		Ġimġha 144	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	86%	90%	82%	84%
Differenza fit-Trattament[†] (95% intervalli ta' kufidienza)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku	3%	2%	3%	3%
<u>Ragunijiet</u>				
Data f'dan il-perjodu, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Twaqqaf, nuqqas t'effikacċa	1%	<1%	1%	<1%
Twaqqaf, ragunijiet oħra, ≥50 kpj/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Tibdil f'ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Ebda data viroloġika fil-perjodu Ġimġha 96/Ġimġha 144	11%	9%	15%	14%
<u>Ragunijiet</u>				
L-istudju twaqqaf minħabba AE jew mewt	3%	3%	4%	4%
L-istudju twaqqaf minħabba ragunijiet oħra	8%	5%	11%	9%
Ma sarx segwitu	3%	1%	3%	3%
Il-kunsens gie 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-ġabru t'analizi huma simili għal dawk fl-istudji individwali.				
† Skont analizi ta' CMH-stratifikat b'aġġustament għall-fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linjal bażi li ġejjin: HIV-1 RNA fil-plażma ($\leq 100,000$ k/mL vs. $>100,000$ k/mL) u għadd taċ-ċelluli CD4+ (≤ 200 celluli/mm ³ vs. >200 celluli/mm ³). Il-ġabru t'analizi kienet ukoll stratifikata skont l-istudju. Evalwata bl-użu ta' marġni ta' non-inferiorità ta' 10%.				
N = Numru ta' suġġetti f'kull grupp ta' trattament				

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

Rezistenza emergenti għat-trattament f'pazjenti mhux ittrattati qabel fejn it-terapija ma rnexxietx fuqhom

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

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

Pazjenti b'falliment ta' trattament precedenti, iżda li ma kinux esposti ghall-klassi ta' integrase Fl-istudju internazzjonali multiċentriku, double-blind SAILING (ING111762), 719 adult b'terapija antiretrovirali (ART) infettati bl-HIV-1 gew randomizzati u rċevew dolutegravir 50 mg pilloli mikṣijin 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 aġġent attiv b'mod shiħi wieħed). Fil-linja baži, l-etta 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 ghall-klassi ART, u 49 % tal-individwi kellhom mill-inqas 3 rezistenza ghall-klassi ART fil-linja baži.

Ir-riżultati f'Gimħa 48 (inklużi r-riżultati skont il-kovarjanti ewlenin fil-linja baži) għal SAILING huma murija f'Tabella 8.

Tabella 8 Rispons f'SAILING wara 48 Gimħa (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 virologiku	20%	28%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont il-kovarjati fil-linja baži		
Tagħbija Virali fil-Linja Baži (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 baži (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		
Puntegg tas-Suxxettibilità Ġenotipika* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Puntegg 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		
Irġiel	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%)
Žieda medja fiċ-ċellola T CD4+ (ċelloli/mm ³)	162	153
‡ Aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linjal bażi.		
§ 4 persuni kienet esklużi mill-analizi tal-effikaċċja minħabba l-integrità tad-data f'wieħed mis-siti tal-istudju		
*Il-Puntegg tas-Suxxettibilità Ĝenotipika (GSS) ġie definit bħala n-numru totali ta' ARTs fil-BR li iżolat viral ta' individwu wera suxxettibilità għalihom fil-linjal bażi, abbaži ta' testijiet tar-rezistenza ġenotipika.		
†Gruppi oħra kienet jinkludu: Il-kumpless (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), l-oħra 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 hadu raltegravir (64 %), f-Ġimgħa 48 (p=0.03).

Statistikament, numru anqas ta' individwi fallew it-terapija minħabba rezistenza ta' integrase li ġarget mit-trattament fuq Tivicay (4/354, 1 %) milli fuq raltegravir (17/361, 5 %) (p=0.003) (irreferi għas-sejjoni 'Rezistenza in vivo' aktar 'il fuq għad-dettalji).

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

Fl-istudju multiċentri, open-label, single-arm VIKING-3 (ING112574), persuni infettati bl-HIV-1 li kienet ART qabel u li kellhom falliment viroloġiku u evidenza kurrenti jew storika ta' rezistenza għal raltegravir u/jew elvitegravir irċevel doża ta' 50 mg ta' Tivicay pilloli miksiżi b'rita darbejn kuljum mat-terapija ta' sfond kurrenti li ma ġadmitx, għal 7 ijiem iżda b'ART ta' sfond ottimizzata minn Jum 8. L-istudju rregista 183 pazjent, 133 b'rezistenza għall-INI fl-Iskrining u 50 b'evidenza storika biss ta' rezistenza u mhux rezistenza (fl-iskrining).

Raltegravir/elvitegravir kien parti mit-terapija kurrenti li ma ġadmitx f'90/183 pazjent (parti mit-terapiji preċedenti li ma ġadmx fl-oħrajn). Fil-linjal bażi, l-etià medjana tal-pazjenti kienet ta' 48 sena, 23 % kienet nisa, 29 % ma kinux bojod, u 20 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C. Is-CD4+ medjan fil-linjal bażi kien ta' 140 ċellola/mm³, id-dewmien medjan tal-ART preċedenti kien ta' 13-il sena, u 56 % kienet CDC ta' Klassi C. Il-pazjenti wrew rezistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linjal 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-linjal bażi, kif muri f'Tabella 9.

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

Parametri fil-linja baži	Dolutegravir 50 mg BID N=88		
	n	HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL Medju (SD) fil-Plažma	Medjan
Grupp b'mutazzjoni IN derivata fil-linja baži 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 bħala parti mill-kors li ma rnexxiex attwali, 88 kellhom mutazzjonijiet INI primarji li setgħu jinkixfu fil-Linja baži 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 baži (N=60) (jigifieri RAL/EVG ma kienx parti mit-terapija kurrenti li ma ħadmitx) kien hemm tnaqqis ta' 1.63 log₁₀ fit-tagħbijja virali f'jum 8.

Wara l-faži ta' monoterapija funzjonal, il-pazjenti kellhom l-opportunità li jerġġu jottimizzaw it-terapija ta' sfond tagħhom meta jkun possibbli. Fuq il-baži ta' *data* ta' 24 ġimgħa għall-183 pazjent kollha, 126 (69 %) kellhom <50 kopja/mL RNA f'Għimgħa 24 (Algoritmu ritratt). Il-pazjenti li waqqfu t-terapija b'dolutegravir għal raġunijiet ta' nuqqas ta' effikċċa, jew li kienu devjazzjonijiet mill-protokoll għal dožaġġ hažin ta' dolutegravir jew użu ta' medikazzjoni pprojbita huma eskluzi fl-analizi tal-popolazzjoni b'Rizultati Viroloġiku (VO). Ir-rispons korrispondenti għall-popolazzjoni VO kien ta' 75 % (120/161, ġimgħa 24) u 69 % (111/160, ġimgħa 48).

Ir-rispons kien aktar baxx meta l-mutazzjoni Q148 kienet preżenti fil-linja baži, u b'mod partikolari fil-preżenza ta' ≥2 mutazzonijiet sekondarji, Tabella 10. Il-punteggie tas-suxxettibilità globali (OSS) tat-terapija ta' sfond ottimizzata (OBR) ma kienx assoċċiat mar-rispons ta' Ĝimgħa 24, u lanqas mar-rispons fil-ġimgħa 48.

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

Grupp b'Mutazzjoni IN derivata	Ġimgħa 24 (N=161)					Ġimgħa 48 (N=160)
	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 genotipika u fenotipika kombinati (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Il-bidla medjana fl-ġħadd ta' ċelluli T CD4+ mil-linja baži għal VIKING-3 ibbażat fuq *data* osservata kienet ta' 61 ċelluli/mm³ f'Għimgħa 24 u 110 ċelluli/mm³ f'Għimgħa 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 genotipika primarja għall-INIs fl-Iskrining, gew randomizzati sabiex jirċievu dolutegravir 50 mg pilloli mikṣijin b'rita darbejn kuljum jew plaċebo mat-terapija kurrenti li ma ġadmitx, għal 7 ijiem segwit minn fażi open label bil-persuni kollha jirċievu dolutegravir. Fil-linja baži, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 49 sena, 20 % kien nisa, 58 % ma kinux bojod, u 23 % kellhom ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew C. Is-CD4+ medjan fil-linja baži kien ta' 160 ċellola/mm³, id-dewmien medjan tal-ART preċedenti kien ta' 13-il sena, u 63 % kien CDC tal-Klassi C. L-individwi wrew rezistenza multipla għall-klassi ta' ART fil-linja baži: 80 % kellhom ≥2 NRTI, 73 % ≥1 NNRTI, u 67 % ≥2 mutazzjonijiet magħġuri ta' PI; 83 kellhom virus mhux R5. Sittax minn 30 individwu (53 %) kellhom virus Q148 fil-linja baži. L-endpoint primarju f'Jum 8 wera li dolutegravir 50 mg pilloli mikṣijin b'rita darbejn kuljum kien superjuri għall-plaċebo, b'differenza medja aġġustata bejn it-trattamenti għall-bidla mil-Linja baži fl-HIV-1 RNA fil-Plażma ta' -1.2 log₁₀ kopji/mL (95% CI -1.5 - -0.8log₁₀ kopji/mL, p<0.001). Ir-risponsi ta' jum 8 f'dan l-istudju kkontrollat bil-plaċebo kieno kompletament konsistenti ma' dawk li dehru f'VIKING-3 (mhux ikkontrollat bil-plaċebo), inkluż skont il-kategoriji ta' rezistenza ta' integrase fil-linja baži. Fil-ġimġha 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-Ġimġha 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 multiċentri, open-label ta' Fażi I/II fuq 48 ġimġha li għaddej bħalissa (P1093/ING112578), il-parametri farmakokinetici, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effiċċaċja ta' dolutegravir wara dožaġġ ta' darba kuljum gew evalwati f'terapiji kombinati fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimħat sa < 18-il sena, li l-maġgoranza tagħhom kellhom esperienza ta' trattament.

Ir-riżultati tal-effiċċaċja (Tabella 11) jinkludu partecipanti li rċevew id-doži rakkmandati darba kuljum jew ta' pilloli li jinfirxu jew pilloli mikṣijin b'rita.

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

	Ġimħa 24 N=75		Ġimħa 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 baži fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ (ċelluli/mm)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Bidla mil-linja baži 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 kieni ċċensurati għal > 50 c/mL f'din l-analizi				
^b Intuża algoritmu snapshot fl-analizi				

F'parteċipanti li esperjenzaw falliment viroloġiku, 5/36 akkwistaw sostituzzjoni G118R ta' inibitur ta' integrase. Minn dawn il-ħamsa, 4 parteċipanti kellhom sostituzzjonijiet addizzjonalni 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 ghall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Tivicay f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 4 ġimħat sa taħt is-6 snin li għandhom infelazzjoni 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_t 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 relativa tal-pilloli li jinfirxu hija madwar 1.6 darbiet oħla meta mqabbla ma' pilloli miksijin b'rita. Għalhekk, doża ta' 30 mg dolutegravir mogħti ja bħala sitt pilloli li jinfirxu ta' 5 mg sejkollha esponenti simili għal doża ta' 50 mg dolutegravir mogħti ja bħala pillola(i).

miksija(in) b'rita. Bl-istess mod, doža ta' 25 mg dolutegravir mogħtija bħala ġħames pilloli li jinfirxu ta' 5 mg se tipprovd esponent komparabbi għal doža 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 sīghat wara d-doža 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 tiddeppendi 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 sīghat minn sagħtejn taħt kundizzjonijiet ta' stonku vojt, rispettivament għall-pillola miksija b'rita. Dawn iż-żidiet jistgħu jkunu klinikament rilevanti fil-preżenza ta' certa rezistenza għall-klassi ta' integrase, madankollu s-sinifikat kliniku taż-żieda fl-esponenti ma' giex muri. Għalhekk, Tivicay huwa rakkommandat li jittieħed mal-ikel minn pazjenti infettati bl-HIV u b'rezistenza għall-klassi ta' integrase (ara sejjoni 4.2). Ma sar l-ebda studju formal dwar l-effett tal-ikel għall-pilloli li jinfirxu. Madankollu, fuq il-baži tad-data disponibbli, mhux mistenni effett ogħla tal-ikel għall-pillola li tinfirex meta mqabel mal-pillola miksija b'rita.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir ma' għietx 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-baži ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet relatati mal-mediċina, tar-radjuattività fid-demm totali u fil-plażma kienu bħala medja bejn 0.441 sa 0.535, li jindika rabta minima tar-radjuattività mal-komponenti cellulari tad-demm. 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-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kienet medja ta' 18 ng/mL (komparabbi 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 cervikovaginali, it-tessut ġervikali u t-tessut vaġinali kienet 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' komponentiż-żgħir ta' CYP3A. Dolutegravir huwa l-kompost predominant li jiċċirkola fil-plażma; l-eliminazzjoni mill-kliewi tas-sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1 % tad-doža). Tlieta u ħamsin fil-mija tad-doža orali totali titneħħha 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-glucuronide, li jista' jiġi degradat aktar biex jifforna l-kompost principali fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħha 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 medicīni

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 medicinali 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 nofs ħajja terminali ta' ~14-il siegħa. It-tnejħi orali apparenti (CL/F) hija madwar 1L/siegha 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 linear b'żidet inqas milli proporzjonal mad-doża fl-esponiment tal-plażma minn 2 għal 100 mg; madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal dolutegravir tidher proporzjonal 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' $2.5 \log_{10} f' \text{jam} 11$ 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 ha d-doża ta' 50 mg pillola miksija b'rita.

Immuḍellar tal-PK/PD bl-użu ta' *data* miġbura minn studji kliniči fuq pazjenti rezistenti għall-integrase jissuġgerixxi 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'rezistenza għall-integrase u b'għażiex limitati ta' trattament minħabba rezistenza avvanzata għal hafna klassijiet. Il-proporzjon ta' dawk li rrispondew (HIV-1 RNA $< 50 \text{ c/mL}$) fil-ġimgha 24 kien previst li jiżdied b'madwar 4-18 % fl-individwi b'mutazzjonijiet sekondarji Q148 + ≥ 2 minn

G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Ghalkemm dawn ir-riżultati simulati ma ġewx ikkonfermati fil-provi kliniči, 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 generali limitati ta' trattament minħabba rezistenza avvanzata għal hafna klassijiet. M'hemm l-ebda *data* klinika dwar is-sigurta jew l-effikaċċja tad-doża ta' 100 mg pillola miksija b'rita darbejn kuljum. Trattament konkomitanti b'atazanavir iżżejjid 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-sigurta bħala riżultat tal-espożizzjoni għal dolutegravir.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Tfal

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir mogħti darba kuljum bħala pilloli li jinfirxu u miksiġin b'rita fi trabi, tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età minn ≥ 4 ġimħat sa < 18-il sena ġiet evalwata f'żewġ studji li għadhom għaddejjin (P1093/ING112578 u ODYSSEY/201296). L-esponenti 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 Pedjatriči Infettati bl-HIV-1

Kategorija ta' Piż (kg)	Forma ta' Dožagg ta' Dolutegrav ir ^a	Doža Darba Kuljum (mg)	Parametru PKr Medja Ģeometrika (90% CI)		
			Cmax (µg/mL)	AUC0-24h (µg*h/mL)	C24h (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 Ģeometrika				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT=pillola li tinfirex FCT=pillola miksijsa b'rita a. Il-bijdodisponibbiltà 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' darbejn kuljum ta' kategorija ta' piż alternattivi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 13. B'kuntrast ma' dožaġġ ta' darba kuljum, ma ġietx ikkonfermata data simulata għal dožaġġ alternattiv ta' darbejn kuljum fi provi kliniči.

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

Kategorija ta' Piż (kg)	Forma ta' Dožaġġ ta' Dolutegrav ir-a	Doža 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 <10c	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)
		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)
		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)
		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 miksijsa 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-užu ta' *data* minn persuni adulti infettati bl-HIV-1 uriet li ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponenti għal dolutegravir.

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

Indeboliment tal-kliewi

It-tnejħiha 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 miksijs b'rita ta' dolutegravir f'persuni b'indeboliment sever tal-kliewi ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) u qabel kontrolli b'saħħithom. L-esponenti 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 neċċessarju 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 principally mill-fwied. Ingħatat doża waħdanja ta' 50 mg pilloli miksijs b'rita ta' dolutegravir 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-esponenti mhux marbut għal dolutegravir fil-persuni li kellhom indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbel mal-kontrolli b'saħħithom. Ma huwa meqjus neċċessarju l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' Tivicay ma ġiex studjat.

Polimorfiżmi fl-enzimi li jidmetabolizzaw il-medicini

Ma hemm ebda evidenza li l-polimorfiżmi komuni fl-enzimi li jidmetabolizzaw il-medicini jbiddlu l-farmakokinetika ta' dolutegravir b'mod klinikament sinifikanti. F'meta-analiżi li fiha ntużaw kampjuni ta' farmakoġenomiċi miġbura fi studji kliniči fuq individwi b'saħħithom, persuni b'genotipi ta' UGT1A1 (n=7) li jagħtu metabolizmu fqrir ta' dolutegravir kelhom tnejħiha 32 % aktar baxxa ta' dolutegravir u AUC 46 % oħla meta mqabbel ma' individwi b'genotipi assoċjati ma' metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Sess

Analizjiet farmakokinetici 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-esponenti għal dolutegravir.

Razza

Analizijiet farmakokinetici tal-popolazzjoni li fihom intużat *data* farmakokinetika miġbura minn provi ta' Faži IIb u ta' Faži 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-ħalq lil individwi ġappuniżi tidher simili ghall-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 mutaġeniku jew klastoġeniku 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-ragħel jew tal-mara fil-firien b'doži sa 1000 mg/kg/jum, l-ogħla doża t-testjata (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-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 teratoġeniċità (27 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem darbtejn kuljum, fuq il-baži tal-AUC). Fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel u wara t-tweld fil-firien, matul it-treddiġ b'doża li kienet tossika ghall-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-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 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, fit/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-ghoti ta' dolutegravir wassal għal żewġ imwiet fi frieh 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 ogħla milli fil-bniedmin bl-esponiment pedjatriku rakkomandat. Ma ġewx identifikati organi fil-mira godda fiż-żgħar paragħunabbli mal-adulti. Bid-doża NOAEL ta' 2 mg/kg/jum, il-valuri tal-AUC fil-firien żgħar f'Jum 13 wara t-tweld kienu ~3 sa 6 darbiet ogħla mill-pazjenti pedjatriċi li kienu jiżznu 3 sa <10 kg (etajiet 4 ġimġħat 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 sistemiċi 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'doža 15-il darba d-doža ekwivalenti tal-bniedem f'mg/kg (ibbażata fuq bniedem ta' 50 kg), u 5 darbiet id-doža ekwivalenti tal-bniedem f'mg/m² darbtejn kuljum.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flikkun magħluq sewwa. Tnejħi id-dessikant. Tiblax id-dessikant. Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fi

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

Tazza tad-dożagg 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 immaniġgar iehor

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

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2014
Data tal-aħħar tiġid: 21 ta' Settembru 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ 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 medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott medicinali huma mniżżla 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 maqbula ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbula tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA 10 mg pilloli miksijin b'rita****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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' EĊCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa. Tnejħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEČJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 miksin b'rita****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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' EČČIPJENTI**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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixbun magħluq sewwa. Tnejħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 MEDICINALI**

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' EČČIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 TINQARA 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 MEDIĆINALI

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' EČĊIPJENTI

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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/YYYY}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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. KLASSEFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NNTAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 50 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Tivicay 50 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir

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

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir

3. LISTA TA' EČČIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**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-TQEKGħID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI 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 – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDDEM

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 MEDIĆINALI

Tivicay 50 mg pilloli
dolutegravir

2. LISTA TA' EĆCIPJENTI

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI
MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 MEDIĆINALI**

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-dożagg 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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/YYYY}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEČJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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 ĢENERALI 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 – *DATA 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 MEDIĆINALI

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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/YYYY}

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI
MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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 ĢENERALI 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' tagħrif: Informazzjoni ghall-pazjent

**Tivicay 10 mg pilloli mikṣijin b'rita
Tivicay 25 mg pilloli mikṣijin b'rita
Tivicay 50 mg pilloli mikṣijin 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-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrarha.
- Jekk ikkollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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 sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikkollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mħuwiex 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 tieħu Tivicay
3. Kif għandek tieħu Tivicay
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Tivicay
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tivicay u għalxiex jintuża

Tivicay fih is-sustanza attiva dolutegravir. Dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' mediċini antiretrovirali msejħha *inhibituri 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'rizzultat ta' dan, huwa jżid ukoll l-ġħadd taċ-ċelloli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiġieled l-infezzjonijiet.

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

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tieħu 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-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qed tieħu mediċina oħra msejħha fampridine (magħrufa wkoll bħala dalfampridine; użata fl-isklerozi 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 qeqħdin jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġ fil-ġoggi, ebusija u problemi fl-ghadam

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

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

Tfal

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

It-tfal għandhom iżżommu l-appuntamenti ppjanati tat-tabib (ara “Užu fit-tfal u l-adolexxenti” fis-Sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni).

Mediċini oħra u Tivicay

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

Tihux Tivicay mal-mediċina li ġejja:

- fampridine (magħruful ukoll bħala dalfampridine), użata fl-isklerozi multipla.

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qiegħed tieħu xi waħda mill-mediċini fil-lista li ġejja:

- metformin, għat-trattament tad-dijabete
- mediċini msejħha **antaċċidi**, għat-trattament tal-indigestjoni u l-ħruq ta' stonku. **Tihux antaċċidu** matul is-6 sīghaq qabel ma tieħu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tieħdu. (Ara wkoll Sezzjoni 3).
- supplimenti jew multivitaminji li fihom kalċju, ħadid jew manjesju. **Jekk tieħu Tivicay mal-ikel**, tista' tieħu supplimenti jew multivitaminji li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju fl-istess ħin ma' Tivicay. **Jekk ma tieħux Tivicay mal-ikel, tiħux suppliment jew multivitaminji li jkun fih il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju** matul is-6 sīghaq qabel

ma tieħu 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-tuberkuloži (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-ispiżjar tiegħek** jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qiegħed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini. It-tabib tiegħek jiġi jiddeċiedi li jaġġustalek id-doża jew li għandek bżonn kontrolli addizzjonal.

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-benefiċċċi li tieħu Tivicay.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatamente 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.

Treddiġ

It-treddiġi **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV ghax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

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

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

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 cert li m'intix affettwat.

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

3. Kif għandek tieħu Tivicay

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żu tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

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

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

Tivicay jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Meta Tivicay jittieħed darbtejn kuljum, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li tieħdu mal-ikel.

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

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

- **Id-doża tat-tfal ta'** Tivicay jeħtieġ li tiġi aġġustata 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 adulta ta' 50 mg, darba kuljum jew 25 mg darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif għandu jingħata Tivicay.
- Għat-tfal ta' bejn 6 u 12-il sena t-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Tivicay, skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek.
- Biex jitnaqqas ir-riskju li jifgaw, 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 rezistenti** għal mediciċini oħra simili għal Tivicay.

Mediċini antaċċidi

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

Tihux antaċċidu matul is-6 sīghat qabel ma tieħu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tieħdu. Mediċini oħra li jbaxxu l-aċċidu bħal ranitidine u omeprazole jistgħu jittieħdu fl-istess hin ma' Tivicay.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar parir dwar it-teħid ta' mediċini li jbaxxu l-aċċidu ma' Tivicay.

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

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

Jekk tieħu Tivicay mal-ikel, tista' tieħu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju fl-istess hin ma' Tivicay. **Jekk ma tieħux Tivicay mal-ikel, tihux suppliment jew multivitamini li jkun fih il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju** matul is-6 sīghat qabel ma tieħu Tivicay, jew għal mill-inqas sagħtejn wara li teħodha. → Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar parir dwar it-teħid ta' supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hadid jew manjesju ma' Tivicay.

Jekk tieħu Tivicay aktar milli suppost

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tieħu 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 tieħu Tivicay

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tieħu doža, ġudha malli tiftakar. Iżda jekk id-doža li jmissek tkun fi żmien 4 sīgħat, aqbeż id-doža li nsejt tieħu u ħu d-doža li jmissek fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel.

M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu.

Tieqafx tieħu Tivicay mingħajr 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-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbi

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

Reazzjonijiet allergiċi

Dawn mhumiex komuni f'persuni li jkunu qegħdin jieħdu Tivicay. Is-sinjalji jinkludu:

- raxx fil-ġilda
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' energija (*għeja*)
- nefħha, xi drabi fil-wiċċ jew fil-ħalq (*angħoedema*), li tikkawża diffikultà fit-teħid tan-nifs
- ugħiġi fil-muskoli jew fil-ġoggi.

→ **Ara tabib mill-ewwel.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmllekk testijiet tal-fwied, tal-kliewi jew tad-demm, u jista' jgħidlik biex tieqaf tieħu Tivicay.

Effetti sekondarji komuni ħafna

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

- ugħiġi ta' ras
- dijarea
- thossox imdardar (*nawsja*).

Effetti sekondarji komuni

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

- raxx
- ħakk (*pruritus*)
- tkun imdardar (*rimettar*)
- ugħiġi fl-istonku (*ugħiġi addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- żieda fil-piż
- nuqqas ta' rqad
- sturdament
- ħolm abnormali
- depressjoni (dwejjaq kbar u sens ta' nuqqas ta' valur)
- ansjetà
- nuqqas ta' energija (*għeja*)
- riħ (*għass fl-istonku*)

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

Effetti sekondarji mhux komuni

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

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- hsibijiet u mgħiba suwiċidali (specjalment f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħha mentali qabel)
- attakk ta' paniku
- Uġiġ fil-ġogi
- Uġiġ fil-muskoli

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

Effetti sekondarji rari

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

- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġħajnejn jew awrina skura ħafna)
- žieda fil-biliriubina (test tal-funzjoni tal-fwied) fid-demm tiegħek.
- suwiċidju (specjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħha mentali qabel)

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

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dghajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunističi*). Infezzjonijiet bħal dawn setgħu kienu "siektu" u ma ntgħarfux mis-sistema immuni dghajfa 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 whud 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 xħur wara li tibda l-mediċina għat-ħażu tiegħi. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitàzzjoni (taħbita tal-qalb mgħaqgħla jew irregolari) jew roghda
- attivită 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.** Tiħux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-ġħadam

Xi persuni li jkunu qegħdin jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejħa osteonekroži. B'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-ghadha imutu minħabba t-tnejx fil-provvista tad-demm lejn l-ghadma. Persuni jistgħu jkunu aktar probabbli li taqbadhom din il-kundizzjoni:

- jekk ikunu ilhom jieħdu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk ikunu qegħdin jieħdu wkoll mediciċi antiinfjammatorji msejħa kortikosterojdi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom ikunu dghajfin ħafna
- jekk ikollhom piżi eċċessiv.

Is-sinjali ta' osteonekroži jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- uġiġi 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-demm u effetti fuq il-glukożju fid-demm

Matul terapija tal-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parżjalment relatat ma' restawrazzjoni ta' saħħa u ta' stil ta' ħajja, u xi kultant mal-mediciċi tal-HIV infuħhom. It-tabib tiegħek sejjer jit-testja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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'[Appendici V*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediċina.

5. Kif tahżen Tivicay

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

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

Tivicay 10 mg pilloli miksijin b'rita

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun 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-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadek 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 ghall-pilloli ta' 25 mg u 50 mg, iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Tivicay u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Il-pilloli miksjin b'rita jiġu 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 Poznan, Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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
VIIHVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.vi@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni ghall-pazjent

Tivicay 5 mg pilloli li jinfirxu dolutegravir

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikkollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk hu/hija l-pazjent/a). M'għandek tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikkollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 tieħu Tivicay
 3. Kif għandek tieħu Tivicay
 4. Effetti sekondarji possibbli
 5. Kif taħżeen 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' mediċini antiretrovirali msejħha *inhibituri 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 ġimgħat 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'rizzultat ta' dan, huwa jżid ukoll l-ghadd taċ-ċelloli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiġieled l-infezzjonijiet.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Tivicay

Tiħux 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-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qed tieħu mediċina oħra msejħha fampridine (magħrufa wkoll bħala dalfampridine; użata fl-isklerozi 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 qeqħdin jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġi fil-ġġogi, ebusija u problemi fl-ghadam

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

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

Tfal

Din il-mediċina m'għandhiex tingħata lil tfal ta' taħt l-età ta' 4 ġimġħat, li jiżnu anqas minn 3 kg jew b'infezzjoni tal-HIV rezistenti għal mediċini simili għal Tivicay. L-użu ta' Tivicay pilloli li jinfirxu fit-tfal ta' taħt l-4 ġimġħat jew li jiżnu anqas minn 3 kg għadu ma giex studjat.

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

Mediċini oħra u Tivicay

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

Tiħux Tivicay mal-mediċina li ġejja:

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

Xi medicini jistgħu jaftaw il-mod kif jaħdem Tivicay, jew jaġħmluha iż-żejed probabbli li jkollok effetti sekondarji. Tivicay jista' jaftaw il-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qiegħed tieħu xi waħda mill-mediċini fil-lista li ġejja:

- metformin, għat-trattament tad-d**dijabete**
- mediċini msejħha **antaċċidi**, għat-trattament tal-**indigestjoni u l-ħruq ta' stonku**. **Tiħux antaċċidu** matul is-6 sīgħat qabel ma tieħu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tieħdu. (Ara wkoll Sezzjoni 3).
- supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, ħadid jew manjesju. **Jekk tieħu Tivicay mal-ikel**, tista' tieħu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju fl-istess hin ma' Tivicay. **Jekk ma tieħux Tivicay mal-ikel, tiħux supplement jew multivitamini li jkun fi il-kalċju, il-ħadid jew il-manjesju** matul is-6 sīgħat qabel ma tieħu Tivicay, jew għal mill-inqas sagħtejn wara li teħodha (Ara wkoll Sezzjoni 3).
- etravirine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament ta' **infezzjoni tal-HIV**

- rifampicin, għat-trattament tat-tuberkuloži (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-ispiżjar tiegħek** jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qiegħed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini. It-tabib tiegħek jiġi jiddeċiedi li jaġġustalek id-doża jew li għandek bżonn kontrolli addizzjonal.

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-benefiċċċi li tieħu Tivicay.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatamente jekk toħrog tqila jew jekk qed tippjana li toħrog 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.

Treddiġ

It-treddiġ **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jħixu bl-HIV ghax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi 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 minnufi**.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

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

3. Kif għandek tieħu Tivicay

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żu tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar 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 mediċini 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 jeħtieg li tiġi aġġustata hekk kif jikbru fl-età jew iżidu fil-piż.
- Għalhekk huwa importanti li t-fal **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 ġimħat 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 sħaħ mal-ilma, it-tfal **m'għandhomx jiblgħu aktar minn pillola waħda kull darba.**
- Tivicay **m'għandux** jintuża fi tfal u adolexxenti b'**infezzjoni tal-HIV li tkun rezistenti** għal mediciċini oħra simili għal Tivicay.

Kif għandek tieħu l-pilloli li jinfirxu

- Il-pilloli li jinfirxu jistgħu jinhallu fl-ilma tax-xorb jew jinbelgħu sħaħ mal-ilma tax-xorb. Meta jinfirxu, l-ammont ta' ilma se jiddeppendi fuq in-numru ta' pilloli preskritti. Il-pillola(i) għandha(hom) tithallat(jithalltu) għalkollox qabel tinbela' (jinbelgħu). **Ara l-istruzzjonijiet separati ghall-użu** dwar kif tifrex u tagħti l-pilloli billi tuża t-tazza tad-dožagġ u s-siringa orali ipprovduti f'dan il-pakkett.
- **M'għandekx** tomgħod, taqsam jew tfarrak il-pilloli.
- Tivicay jista' jittieħed **mal-ikel jew fuq stonku vojt.** Meta Tivicay jittieħed darbtejn kuljum, it-tabib tiegħek jista' jaġħi kikkin parir biex tieħu mal-ikel.

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

Mediċini antaċċidi

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

Tihux antaċċidu matul is-6 sħigħaq qabel ma tieħu Tivicay, jew għal mill-anqas sagħtejn wara li tieħdu. Mediċini oħra li jbaxxu l-acċidu bħal ranitidine u omeprazole jistgħu jittieħdu fl-istess hin ma' Tivicay.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar parir dwar it-teħid ta' mediċini li jbaxxu l-acċidu ma' Tivicay.

Supplimenti jew multivitamini li fihom kalċju, hadid jew manjesju

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

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

Jekk tieħu Tivicay aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Tivicay

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tieħu doža, ġudha malli tiftakar. Iżda jekk id-doža li jmissek tkun fi żmien 4 sighħat, aqbeż id-doža li nsejt tieħu u ħu d-doža li jmissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel.

M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu.

Tiqafx tieħu Tivicay mingħajr 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 possibbi

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 jieħdu Tivicay. Is-sinjalji jinkludu:

- raxx fil-ġilda
 - temperatura għolja (*deni*)
 - nuqqas ta' enerġija (*għejja*)
 - nefha, xi drabi fil-wiċċ jew fil-ħalq (*angħoedema*), li tikkawża diffikultà fit-teħid tan-nifs
 - uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġoghi.
- **Ara tabib mill-ewwel.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmlilek testijiet tal-fwied, tal-kliewi jew tad-demm, u jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Tivicay.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettaww aktar minn persuna 1 minn kull 10:

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- thossox imdardar (*nawsja*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettaww sa persuna 1 minn kull 10:

- raxx
- hakk (*pruritus*)
- tkun imdardar (*rimettar*)
- uġiġħ fl-istonku (*uġiġħ addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- žieda fil-piż
- nuqqas ta' rqad
- sturdament
- ħolm abnormali
- depressjoni (dwejjaq kbar u sens ta' nuqqas ta' valur)
- ansjetà

- nuqqas ta' energija (*għeja*)
- rih (*gass fl-istonku*)
- žieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
- žieda fil-livell tal-enzimi prodotti fil-muskoli (*creatine phosphokinase*).

Effetti sekondarji mhux komuni

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

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- hsibijiet u mgħiba suwiċidali (specjalment f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħha mentali qabel)
- attakk ta' paniku
- Uġiġħ fil-ġogħi
- Uġiġħ fil-muskoli

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

Effetti sekondarji rari

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

- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ghajnejn jew awrina skura ħafna).
- žieda fil-biliriubina (test tal-funzjoni tal-fwied) fid-demm tiegħek.
- suwiċidju (specjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħha mentali qabel)

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikkollok kwalunkwe problema ta' saħħha mentali (ara wkoll problemi oħra ta' saħħha 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 opportunistici*). 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 whud minn dawn li ġejjin:

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

F'każżejjiet 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 xħur wara li tibda l-medicina għat-tiegħek tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbita tal-qalb mgħaġġla jew irregolari) jew roghda
- aktivită eċċessiva (irrekwiezza 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) ikkollok xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta' hawn fuq:

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

Uġiġ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-ġhadam

Xi persuni li jkunu qegħdin jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejħa osteonekroži. B'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-ġħadam imutu minħabba t-naqqis fil-provvista tad-demm lejn l-ġħadma. Persuni jistgħu jkunu aktar probabbli li taqbadhom din il-kundizzjoni:

- jekk ikunu ilhom jieħdu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk ikunu qegħdin jieħdu wkoll mediciċini antiinfjammatorji msejħa kortikosterojdi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom ikunu dghajfin ħafna
- jekk ikollhom piżi eċċessiv.

Is-sinjal ta' osteonekroži jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- uġiġ 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-demm u effetti fuq il-glukożju fid-demm

Matul terapija tal-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment relatat ma' restawrazzjoni ta' saħha u ta' stil ta' ħajja, u xi kultant mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek sejjjer jit-testja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 imniżzla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif tahżen Tivicay

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

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

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tnejħi id-dessikant. Tiblax id-dessikant. Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek 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-flixkun fih dessikant biex inaqqas l-umdità. Ladarba l-flixkun jinfetaħ żomm id-dessikant fil-flixkun, tneħħiħx.

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

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur 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

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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

VIIHVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Struzzjonijiet pass wara pass ghall-użu

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet ghall-użu qabel tagħti doža ta' medċina.

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

Tagħrif importanti

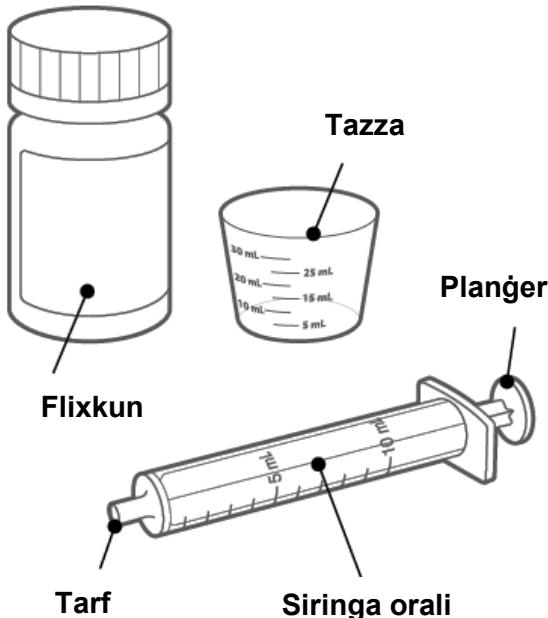
Dejjem agħti din il-medċina eż-żu kif jgħidlek il-fornitur tal-kura tas-sahħha tiegħek. Kellem lill-fornitur tal-kura tas-sahħha tiegħek jekk ikkolok xi dubju.

M'ghandekx tomghod, taqsam jew tfarrak il-pilloli.

Jekk tinsa tagħti doža ta' medċina, agħtiha hekk kif tiftakar. Iżda jekk id-doža li jmiss tiegħek tkun fi żmien 4 sigħat, aqbeż id-doža li nsejt tieħu u hu dik li jmiss fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel. Tagħix 2 doži fl-istess ħin jew tagħix aktar minn dak li ordnalek il-fornitur tal-kura tas-sahħha tiegħek.

Jekk tagħti wisq medċina, ikseb għajjnuna medika ta' emerġenza minnufih.

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



Il-pakkett tiegħek fi:

- Flixkun li fih 60 pillola.
- Kitt tad-dožagg:
 - **Tazza:** uža din biex tipprepara u tagħti l-mediċina **lit-tfal**.
 - **Siringa orali:** uža din biex tagħti l-mediċina **lit-trabi**.

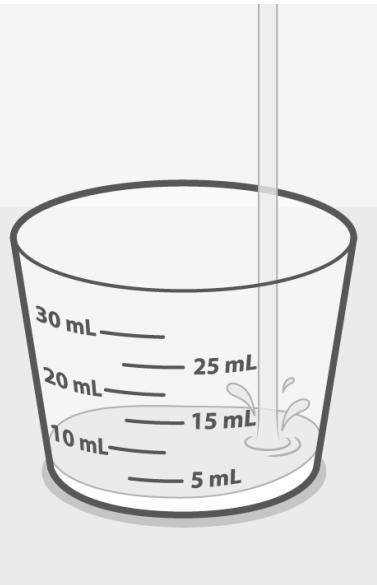
Se jkollok bżonn ukoll:

- 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		

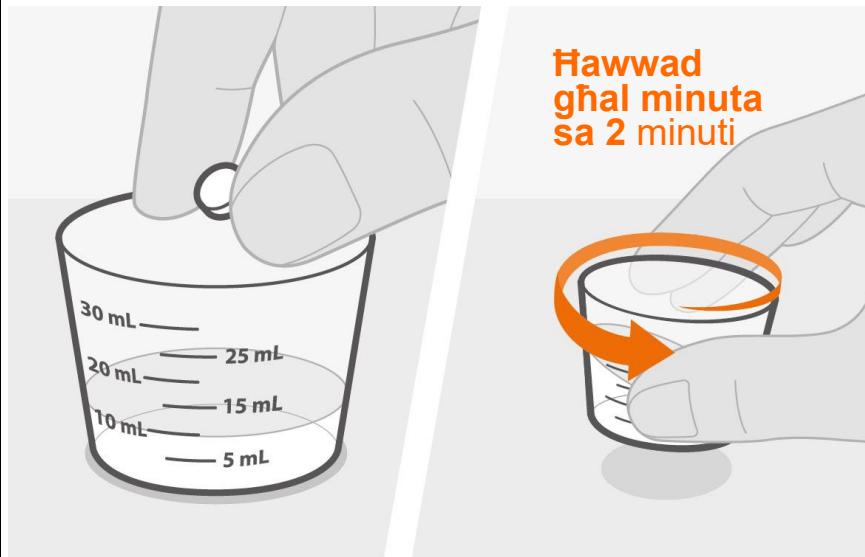


- Ferra' l-ilma tax-xorb nadif fit-tazza.
Il-Gwida dwar il-Volum tal-Ilma hawn fuq turi l-ammont ta' ilma meħtieġ għad-doža preskritta.

Uža l-ilma tax-xorb biss.

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

2. Ipprepara l-mediċina



- Żid in-numru ta' pillola(i) preskriitta(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 ġawwad it-tazza sakemm jitilqu.

Jekk ixxerred xi mediċina, naddaf it-tixrid.

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

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

L-ghoti tal-mediċina

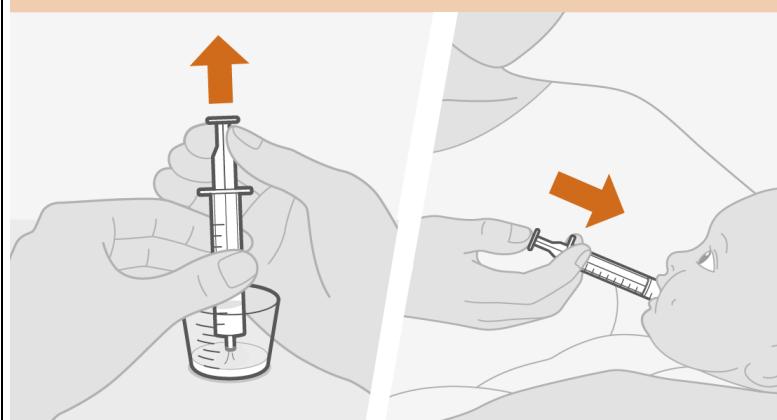
3. Agħti l-mediċina

Agħti l-mediċina lil Tifel/Tifla



- Kun cert li t-tifel/tifla j/tkun wieqaf/wieqfa. Agħti l-mediċina kollha ppreparata lit-tifel/tifla.
- Żid 5 mL iehor ta' ilma tax-xorb fit-tazza, ħawwad u agħtih 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



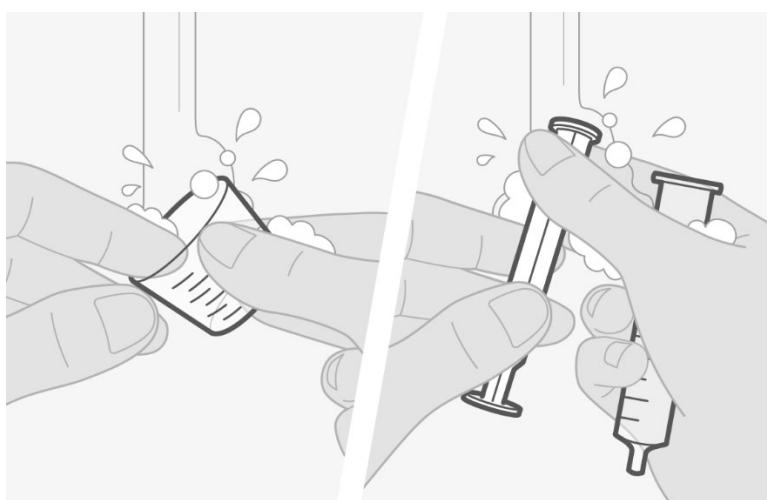
- Poġgi t-tarf tas-siringa orali fil-mediċina ppreparata u iġbed il-mediċina kollha fis-siringa orali billi tiġbed il-planġer.
- Poġgi t-tarf tas-siringa orali man-naha ta' ġewwa tal-hadd tat-tarbija. Imbotta l-planġer 'l isfel bil-mod biex tagħti d-doża bil-mod.

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

Halli īn biex il-mediċina tinbela'.

Tindif

4. Naddaf l-ogġetti tad-dožagg



- Aħsel it-tazza bl-ilma.
- Igbed il-planġer '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-hażna

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

Il-flixkun fih kontenit b'dessikant li jgħin biex iżomm il-pilloli xotti. **Tikolx** id-dessikant. **Tneħħix** id-dessikant.

Żomm il-mediċini kollha fejn ma jintlahqux mit-tfal.

Informazzjoni dwar ir-rimi

Meta l-pilloli kollha fil-flixkun ikunu ttieħdu jew m'għadxi hemm bżonnhom, armi l-flixkun, it-tazza u s-siringa orali. Armihom billi tuža l-linji gwida dwar l-iskart domestiku lokali tiegħek.

Se jkollok tazza u siringa orali ġoddha fil-pakkett li jmiss tiegħek.