

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete
Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete
Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle, bikonveksne tablete premera približno 6 mm, z vtisnjeno oznako 'SV 572' na eni in '10' na drugi strani.

Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumene, okrogle, bikonveksne tablete premera približno 7 mm, z vtisnjeno oznako 'SV 572' na eni in '25' na drugi strani.

Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle, bikonveksne tablete premera približno 9 mm, z vtisnjeno oznako 'SV 572' na eni in '50' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tivicay je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih vsaj 6 let ali več, ki tehtajo vsaj 14 kg, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tivicay smejo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, brez dokumentirane ali klinično domnevne odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze

Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg peroralno enkrat na dan.

Dolutegravir se mora pri tej populaciji odmerjati dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z nekaterimi drugimi zdravili (npr. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir ali rifampicin). Prosimo glejte poglavje 4.5.

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, z odpornostjo na zdravila iz skupine zaviralcev integraze (dokumentirano ali klinično domnevne)

Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg dvakrat na dan.

V primeru dokumentirane odpornosti, ki vključuje Q148 + ≥ 2 sekundarni mutaciji G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modeliranje kaže, da je mogoče razmisliti o povečanju odmerka pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (manj kot 2 aktivni učinkovini) zaradi napredovale odpornosti proti več skupinam (glejte poglavje 5.2).

Odločitev za uporabo dolutegravirja pri takšnih bolnikih mora temeljiti na podatkih o odpornosti na zaviralce integraze (glejte poglavje 5.1).

Mladostniki, stari 12 let in več, do manj kot 18 let, ki tehtajo vsaj 20 kg

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, brez odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze, je priporočeni odmerek dolutegravirja 50 mg enkrat na dan. Lahko se jemlje tudi 25 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2). Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočali odmerjanje dolutegravirja pri mladostnikih v primeru odpornosti na zaviralce integraze.

Otroci, stari 6 let in več, do manj kot 12 let, ki tehtajo vsaj 14 kg

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, brez odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze, je treba priporočeni odmerek dolutegravirja za otroke določiti glede na otrokovo telesno maso (glejte preglednico 1 in poglavje 5.2).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje filmsko obloženih tablet pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa (kg)	Odmerek
14 do manj kot 20	40 mg enkrat na dan
20 ali več	50 mg enkrat na dan

Odmerek se lahko tudi razdeli na dva enaka odmerka, pri čemer se en odmerek jemlje zjutraj in drugi zvečer (glejte preglednico 2 in poglavje 5.2).

Preglednica 2: Alternativna priporočila za odmerjanje filmsko obloženih tablet pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa (kg)	Odmerek
14 do manj kot 20	20 mg dvakrat na dan
20 ali več	25 mg dvakrat na dan

Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočali odmerjanje dolutegravirja pri otrocih v primeru odpornosti na zaviralce integraze.

Disperzibilne tablete

Zdravilo Tivicay je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet za bolnike, stare 6 let in več, ki tehtajo vsaj 14 kg. Zdravilo Tivicay je na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet za bolnike, stare 4 tedne in več, ki tehtajo vsaj 3 kg, ali za bolnike, za katere filmsko obložene tablete niso primerne. Bolniki lahko prehajajo med filmsko obloženimi tabletami in disperzibilnimi tabletami. Vendar biološka uporabnost filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet ni primerljiva, zato niso zamenljive na osnovi jakosti (mg za mg) (glejte poglavje 5.2). Na primer, priporočeni odmerek filmsko obloženih tablet za odrasle osebe je 50 mg, priporočeni odmerek disperzibilnih tablet za odrasle osebe pa 30 mg. Bolniki, ki prehajajo med filmsko obloženimi in disperzibilnimi tabletami morajo slediti priporočilom za odmerjanje, ki so specifična za farmacevtsko obliko.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tivicay, ga mora vzeti čim prej, pod pogojem, da do naslednjega odmerka ni manj kot 4 ure. Če je čas do naslednjega odmerka do 4 ure, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka, ampak preprosto nadaljuje z jemanjem po ustaljenem urniku.

Starostniki

Na voljo je malo podatkov o uporabi dolutegravirja pri bolnikih, starih 65 let ali več. Ni dokazov, da bi starejši bolniki potrebovali drugačen odmerek kot mlajši odrasli bolniki (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, ki niso na dializi) prilagajanje odmerka ni potrebno. Za bolnike, ki se zdravijo z dializo, ni podatkov, vendar pri tej populaciji ni pričakovati razlik v farmakokinetiki (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Za bolnike s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C) ni podatkov. Pri teh bolnikih je zato priporočljiva previdna uporaba dolutegravirja (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Dolutegravir je na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet za otroke, stare vsaj 4 tedne in več, ki tehtajo vsaj 3 kg. Vendar varnost in učinkovitost dolutegravirja pri otrocih, mlajših od 4 tednov ali s telesno maso pod 3 kg, še nista bili dokazani. Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočali odmerjanje dolutegravirja pri otrocih in mladostnikih v primeru odpornosti na zaviralce integraze. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Tivicay se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se priporoča jemanje zdravila Tivicay med jedjo, da se poveča izpostavljenost (zlasti pri bolnikih z mutacijami Q148) (glejte poglavje 5.2).

Za zmanjšanje tveganja za zadušitev bolniki ne smejo pogoltniti več kot ene tablete naenkrat in če je mogoče, je priporočljivo, da otroci, ki tehtajo od 14 do manj kot 20 kg, jemljejo disperzibilne tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2), vključno, vendar ne izključno s fampridinom (ki je znan tudi kot dalfampridin; glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebej zaskrbljujoča odpornost na zdravila iz skupine zaviralcev integraze

Pri odločanju za uporabo dolutegravirja ob prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze je treba upoštevati, da je delovanje dolutegravirja pri virusnih sevih, ki vsebujejo Q148 + ≥ 2 sekundarni mutaciji G140A/C/S, E138A/K/T, L74I precej zmanjšano (glejte poglavje 5.1). Ni jasno, v kolikšni meri dolutegravir zagotavlja dodatno učinkovitost v primeru odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze (glejte poglavje 5.2).

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah na dolutegravir, za katere so bili značilni izpuščaj, sistemski pojavi, včasih pa tudi motnje v delovanju organov, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (vključno, vendar ne izključno, hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi s povišanimi vrednostmi jetrnih encimov, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, eozinofilija, angioedem), je treba uporabo dolutegravirja in drugih zadevnih zdravil takoj ukiniti. Potrebno je spremljati klinično stanje, vključno z jetrnimi aminotransferazami in bilirubinom. Odlašanje z ukinitvijo zdravljenja z dolutegravirjem ali drugimi zadevnimi učinkovinami ob pojavu preobčutljivosti ima lahko za posledico življenjsko nevarno alergijsko reakcijo.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (CART – combination antiretroviral therapy) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Po navadi so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*. Vsak simptom vnetja, ki se pojavi, je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročali so, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Zvišane biokemijske vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske rekonstitucije, so ob začetku terapije z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, sočasno okuženih z virusom hepatitisa B in/ali C. Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi tudi s hepatitisom B in/ali C, je priporočljivo spremljati biokemijske vrednosti jetrnih testov. Posebna skrb je potrebna pri uvajanju ali vzdrževanju učinkovitega zdravljenja hepatitisa B (glede na smernice zdravljenja), kadar se začne s terapijo na osnovi dolutegravirja pri bolnikih, ki so obenem okuženi tudi s hepatitisom B (glejte poglavje 4.8).

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da dolutegravir ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe s HIV in da se lahko pri njih vseeno pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Interakcije zdravil

Dejavnikom, ki vplivajo na izpostavljenost dolutegravirja, se je treba pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze izogibati. To vključuje sočasno jemanje z zdravili, ki zmanjšujejo izpostavljenost dolutegravirju (npr. antacidna zdravila, ki vsebujejo magnezij/aluminij, železovi ali kalcijevi dodatki, multivitaminski pripravki in spodbujevalci, etravirin (brez okrepljenih zaviralcev proteaz), tipranavir/ritonavir, rifampicin, šentjanževka in določena zdravila proti epilepsiji (glejte poglavje 4.5).

Če se jemlje skupaj s hrano, se lahko zdravilo Tivicay in dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, jemlje sočasno. Če se zdravilo Tivicay jemlje na tešče, je priporočljivo, da se dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, vzame 2 uri po jemanju zdravila Tivicay ali 6 ur pred tem (glejte poglavje 4.5).

Dolutegravir je povečal koncentracijo metformina. Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5). Metformin se izloča skozi ledvice, zato je med sočasnim zdravljenjem z dolutegravirjem pomembno kontrolirati delovanje ledvic. Ta kombinacija lahko pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (stadij 3a, očistek kreatinina 45-59 ml/min) poveča tveganje za laktacidozo, zato je priporočljiva previdnost. Potreben je temeljit razmislek o zmanjšanju odmerka metformina.

Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključujoč uporabo kortikosteroidov, difosfonatov, uživanje alkohola, hudo imunosupresijo in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV-bolezni in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Bolnikom je treba povedati, da naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih in telesni masi v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Lamivudin in dolutegravir

Zdravljenje s shemo z dvema učinkovinama, 50 mg dolutegravirja in 300 mg lamivudina, enkrat na dan so preučevali v dveh obsežnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah GEMINI 1 in GEMINI 2 (glejte poglavje 5.1). Ta shema je primerna le za zdravljenje okužbe s HIV-1, kadar ni znane ali domnevne odpornosti na skupino zaviralcev integraze ali na lamivudin.

Pomožne snovi

Zdravilo Tivicay vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko dolutegravirja

Vsem dejavnikom, ki vplivajo na manjšo izpostavljenost dolutegravirja, se je treba pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze izogibati.

Dolutegravir se izloča predvsem s presnovo preko UGT1A1. Dolutegravir je tudi substrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP 3A4, Pgp in BCRP, zato lahko zdravila, ki inducirajo te encime, znižajo plazemske koncentracije dolutegravirja in zmanjšajo njegov terapevtski učinek (glejte preglednico 3). Sočasno jemanje dolutegravirja in drugih zdravil, ki zavirajo te encime, lahko poveča plazemske koncentracije dolutegravirja (glejte preglednico 3).

Določena antacidna zdravila zmanjšujejo absorpcijo dolutegravirja (glejte preglednico 3).

Učinki dolutegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Dolutegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za CYP3A4. Na podlagi *in vivo* in/ali *in vitro* podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalci, kot so CYP3A4, CYP2C9 in P-gp (za več informacij glejte poglavje 5.2).

In vitro je dolutegravir zaviral organski kationski prenašalec 2 (OCT2) v ledvicah in prenašalec za ekstruzijo več zdravil in toksinov MATE-1. *In vivo* so pri bolnikih opazili 10-14 % zmanjšanje očistka kreatinina (sekretorna frakcija je odvisna od prenosa OCT2 in MATE-1). *In vivo* lahko dolutegravir zviša plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OCT2 in/ali MATE-1 (npr. fampridin, znan tudi kot dalfampridin, metformin) (glejte preglednico 3).

In vitro je dolutegravir zaviral organske anionske prenašalce privzema v ledvicah, (OAT1) in OAT3. Zaradi pomanjkanja učinka na farmakokinetiko OAT substrata tenofovirja *in vivo*, zaviranje OAT1 *in vivo* ni verjetno. Zaviranja OAT3 *in vivo* niso raziskovali. Dolutegravir lahko poviša plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OAT3.

Ugotovljene in hipotetične interakcije z izbranimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v preglednici 3.

Preglednica interakcij

Interakcije med dolutegravirjem in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 3 (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “C_{max}”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “C_τ”).

Preglednica 3: Interakcije

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Geometrijsko povprečje spremembe (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Protivirusna zdravila proti HIV-1		
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % etravirin ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz je znižal plazemsko koncentracijo dolutegravirja. Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo z etravirinom (brez okrepljenih zaviralcev proteaz) je 50 mg dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Dolutegravir se ne sme uporabljati z etravirinom brez sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja, darunavirja/ritonavirja ali lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih odpornih proti zaviralcem integraze (glejte v preglednici spodaj).
lopinavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
darunavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

efavirenz	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % efavirenz ↔ (retrospektivne kontrole) (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z efavirenzom. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Pri odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze pridejo v poštev alternativne kombinacije, ki ne vključujejo efavirenza (glejte poglavje 4.4).
nevirapin	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; zaradi indukcije se pričakuje podobno zmanjšanje izpostavljenosti kot pri efavirenu)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z nevirapinom. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Pri odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze pridejo v poštev alternativne kombinacije, ki ne vključujejo nevirapina (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % rilpivirin ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
tenofovir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % tenofovir ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Zaviralci proteaze</i>		
atazanavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % atazanavir ↔ (retrospektivne kontrole) (zaviranje encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Tivicay v kombinaciji z atazanavirjem ne sme uporabljati v odmerku, večjem od 50 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).
atazanavir/ritonavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % atazanavir ↔ ritonavir ↔ (zaviranje encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Tivicay v kombinaciji z atazanavirjem ne sme uporabljati v odmerku, večjem od 50 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).
tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 %	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj s tipranavirjem/ritonavirjem. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni

	(indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Ob prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se je treba tej kombinaciji izogibati (glejte poglavje 4.4)
fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka pri odsotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ni potrebno. Če je odpornost na zdravila iz skupine zaviralcev integraze prisotna, je treba razmisliti o uporabi alternativne kombinacije, ki ne vključuje fosamprenavirja/ritonavirja.
darunavir/ritonavir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
lopinavir/ritonavir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Druge protivirusna zdravila		
daklatasvir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % daklatasvir ↔	Daklatasvir ni klinično pomembno spremenil koncentracije dolutegravirja v plazmi. Dolutegravir ni spremenil koncentracije daklatasvirja v plazmi. Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Druge zdravila		
<i>Zaviralci kalijevih kanalčkov</i>		
fampridin (znan tudi kot dalfampridin)	fampridin ↑	Sočasna uporaba z dolutegravirjem lahko potencialno povzroči napade zaradi povečane plazemske koncentracije fampridina preko zaviranja prenašalca OCT2; sočasna uporaba ni bila preučevana. Sočasna uporaba fampridina z dolutegravirjem je kontraindicirana.
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo s karbamazepinom je 50 mg dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Če je mogoče, je treba pri bolnikih, odpornih proti zaviralcem integraze, uporabiti alternative karbamazepinu.
okskarbazepin fenitoin fenobarbital	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A), pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom).	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo s temi induktorji presnove je 50 mg dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Če je mogoče, je treba pri bolnikih, odpornih proti zaviralcem integraze, uporabiti druge kombinacije, ki ne vključujejo teh induktorjev presnove.
<i>Azolni antimikotiki</i>		

ketokonazol flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Na podlagi podatkov o drugih zaviralcih CYP3A4 ni pričakovati opaznega povišanja.
Zdravila rastlinskega izvora		
Šentjanževka	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A) , pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom).	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo s šentjanževko je 50 mg dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Če je mogoče, je treba pri bolnikih, odpornih proti zaviralcem integraze, uporabiti druge kombinacije, ki ne vključujejo šentjanževke.
Antacidi in dodatki		
Antacid, ki vsebuje magnezij/aluminij	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	Antacid, ki vsebuje magnezij/aluminij, je treba vzeti s precejšnjim časovnim zamikom (minimalno 2 uri po ali 6 ur pred aplikacijo dolutegravirja).
Kalcijevi dodatki (jemanje na tešče)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	Če se jemlje skupaj s hrano, se lahko zdravilo Tivicay in dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, jemlje sočasno. Če se zdravilo Tivicay jemlje na tešče, je treba vzeti take dodatke vsaj 2 uri po jemanju zdravila Tivicay ali 6 ur pred tem. Navedena zmanjšanja izpostavljenosti dolutegravirju so bila opažena ob jemanju dolutegravirja in teh dodatkov na tešče. V stanju nahranjenosti so bile spremembe v izpostavljenosti po sočasnem jemanju dodatkov s kalcijem ali železom modificirane z učinkom hrane, kar je dalo podobno izpostavljenost kot ob jemanju dolutegravirja na tešče.
Železovi dodatki (jemanje na tešče)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	
Multivitaminski pripravki (ki vsebujejo kalcij, železo in magnezij) (jemanje na tešče)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	
Kortikosteroidi		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Antidiabetiki		
metformin	metformin ↑ Med sočasno uporabo z dolutegravirjem 50 mg enkrat na dan: metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 %	Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba v primeru sočasne uporabe z dolutegravirjem razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, ker imajo bolniki z zmerno okvaro

	Med sočasno uporabo z dolutegravirjem 50 mg dvakrat na dan: metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	ledvic zaradi večje koncentracije metformina večje tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
<i>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</i>		
rifampicin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z rifampicinom pri odsotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se je treba tej kombinaciji izogniti (glejte poglavje 4.4).
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in norelgestromin (NGMN)	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir ni imel farmakodinamičnega učinka na luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH) in progesteron. Pri sočasni uporabi z dolutegravirjem prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.
<i>Analgetiki</i>		
metadon	dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Pri nobenem od obeh zdravil ni potrebno prilagajanje odmerka.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Tivicay se lahko uporablja med nosečnostjo, če je klinično potrebno.

Večje število podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalne toksičnosti.

Dve veliki študiji spremljanja izida rojstev (več kot 14 000 izidov nosečnosti) v Botsvani (Tsepamo) in Eswatini ter drugi viri ne kažejo na povečano tveganje za okvare nevralne cevi po izpostavljenosti dolutegravirju.

Incidenca okvare nevralne cevi v splošni populaciji se giblje od 0,5 – 1 primer na 1000 živorojenih otrok (0,05 – 0,1 %).

Podatki iz študije Tsepamo ne kažejo pomembne razlike v prevalenci okvare nevralne cevi (0,11 %) pri novorojenčkih, katerih matere so jemale dolutegravir ob spočetju (več kot 9400 izpostavljenosti), v primerjavi s tistimi, ki so jemale protivirusni režim brez dolutegravirja ob spočetju (0,11 %), ali v primerjavi z ženskami brez HIV (0,07 %).

Podatki iz študije Eswatini kažejo enako prevalenco okvare nevralne cevi (0,08 %) pri novorojenčkih, katerih matere so jemale dolutegravir ob spočetju (več kot 4800 izpostavljenosti), kot pri novorojenčkih žensk brez HIV (0,08 %).

Preučevani podatki iz protiretrovirusnega registra nosečnosti (APR - Antiretroviral Pregnancy Registry) pri več kot 1000 nosečnostih z zdravljenjem z dolutegravirjem v prvem trimesečju ne kažejo na povečanje tveganja za hude prirojene napake, v primerjavi z osnovno stopnjo ali ženskami s HIV.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje pri živalih niso bili ugotovljeni negativni učinki na razvoj, vključno z okvarami nevralne cevi (glejte poglavje 5.3).

Dolutegravir pri ljudeh prehaja skozi placento. Pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV, je bila mediana koncentracija dolutegravirja v popkovini ploda približno 1,3-krat večja v primerjavi s koncentracijo v periferni plazmi pri materi.

O učinkih dolutegravirja na novorojenčke ni dovolj podatkov.

Dojenje

Dolutegravir se pri človeku v majhnih količinah izloča v materino mleko (dokazano je bilo mediano razmerje dolutegravirja v materinem mleku in materini plazmi 0,033). O učinkih dolutegravirja na novorojenčke/dojenčke ni zadostnih podatkov.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu dolutegravirja na moško ali žensko plodnost pri ljudeh. Raziskave na živalih kažejo, da dolutegravir ne vpliva na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z dolutegravirjem poročali o omotici. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov dolutegravirja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinek, ki je bil opažen pri posameznem bolniku, je bila preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hudo prizadetostjo jeter (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše opaženi neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, so bili: navzea (13 %), driska (18 %) in glavobol (13 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki bi lahko bili vsaj domnevno povezani z dolutegravirjem, so navedeni glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do

<1/10), občasni ($\geq 1/1000$ do <1/100), redki ($\geq 1/10\,000$ do <1/1000), zelo redki (<1/10 000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana	sideroblastična anemija ¹
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)
	občasni	sindrom imunske rekonstitucije (glejte poglavje 4.4) ²
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
	pogosti	nenormalne sanje
	pogosti	depresija
	pogosti	anksioznost
	občasni	panični napad
	občasni	samomorilne misli*, poskus samomora* *zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni
	redki	izvršen samomor* *zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	zelo pogosti	driska
	pogosti	bruhanje
	pogosti	napenjanje in vetrovi
	pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha
	pogosti	bolečine v trebuhu
	pogosti	nelagodje v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat-aminotransferaze (AST)
	občasni	hepatitis
	redki	akutna odpoved jeter, zvišane vrednosti bilirubina ³
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	pogosti	srbečica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	artralgija
	občasni	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK), povečanje telesne mase

¹ o reverzibilni sideroblastični anemiji so poročali pri režimih zdravljenja, ki vsebujejo dolutegravir. Prispevek dolutegravirja v teh primerih je nejasen.

² glejte Opis izbranih neželenih učinkov spodaj.

³ v kombinaciji z zvišanimi vrednostmi transaminaz.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe v izvidih laboratorijskih biokemijskih preiskav

Zvišane vrednosti serumskega kreatinina so se pojavile v prvem tednu zdravljenja z dolutegravirjem in ostale nespremenjene skozi 48 tednov. Povprečni odklon od izhodiščne vrednosti 9,96 $\mu\text{mol/l}$ je bil zabeležen po 48 tednih zdravljenja. Zvišane vrednosti kreatinina so bile pri različnih osnovnih shemah primerljive. Te spremembe niso klinično pomembne, saj ne odražajo spremembe v hitrosti glomerulne filtracije.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C

V študijah faze III so bolniki s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C smeli biti vključeni v raziskavo pod pogojem, da njihove izhodiščne vrednosti jetrnih testov niso presegle petkratne zgornje meje normale (ULN – upper limit of normal). Na splošno je bil varnostni profil pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali C, podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B ali C, čeprav so bile stopnje nepravilnosti AST in ALT v podskupini s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C v vseh terapevtskih skupinah višje. Zvišane biokemijske vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske reaktivacije, so ob začetku zdravljenja z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, sočasno okuženih tudi z virusom hepatitisa B in/ali C, posebej še pri tistih, pri katerih je bila terapija proti hepatitisu B ukinjena (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali oportunistične okužbe z rezidualnimi patogeni. Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni, kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis, vendar pa je čas do pojava teh dogodkov, ki ga navajajo v poročilih, precej različen, saj lahko pride do njih tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz potekajočih študij P1093 (ING112578) in ODYSSEY (201296) pri 172 dojenčkih, otrocih in mladostnikih (starih 4 tedne in več, do manj kot 18 let, ki tehtajo vsaj 3 kg), ki so prejeli priporočene odmerke filmsko obloženih tablet ali disperzibilnih tablet enkrat na dan, ni bilo nobenih dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so jih zabeležili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Trenutno je le malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri dolutegravirju.

Malo izkušenj z enkratnim višjim odmerkom (do 250 mg pri zdravih osebah) ni razkrilo nobenih specifičnih simptomov ali znakov, razen tistih, naštetih med neželenimi učinki.

Nadaljnja obravnava mora biti v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo. Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju dolutegravirja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike zdraviti s podporno terapijo in jih po potrebi ustrezno spremljati. Ker se dolutegravir v veliki meri veže na plazemske proteine, se ga z dializo verjetno ne da bistveno odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AJ03

Mehanizem delovanja

Dolutegravir zavira integrazo HIV z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Farmakodinamični učinki

Protivirusno delovanje v celični kulturi

Pri različnih laboratorijskih sevih je bila IC_{50} dolutegravirja z uporabo PBMC 0,5 nM in z uporabo celic MT-4 od 0,7 do 2 nM. Podobne IC_{50} so opažali pri kliničnih izolatih, brez posebnih razlik med podvrstami; v panelu 24 izolatov HIV-1 podtipov A, B, C, D, E, F in G ter skupine O je bila povprečna IC_{50} 0,2 nM (razpon: od 0,02 do 2,14). Povprečna IC_{50} za 3 izolate HIV-2 je bila 0,18 nM (razpon: od 0,09 do 0,61).

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi protivirusnimi sredstvi

Pri testiranju dolutegravirja in drugih protivirusnih zdravil, kot so stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok in raltegravir, niso opazili nobenih antagonističnih učinkov *in vitro*. Poleg tega ni bilo opaziti antagonističnih učinkov za dolutegravir in adefovir, ribavirin ni imel opaznega vpliva na delovanje dolutegravirja.

Vpliv humanega seruma

V 100 % humanem serumu je bil povprečni zasuk proteinskega zavoja 75-kratno, zaradi česar je bil IC_{90} proteina 0,064 µg/ml.

Odpornost

Odpornost in vitro

Za preučevanje razvoja odpornosti *in vitro* se uporablja zaporedni prehod. Kadar se pri prehodu skozi 112 dni uporablja laboratorijski sev HIV-1 IIIB, se izbrane mutacije pojavljajo počasi, z substitucijami na mestih S153Y in F, kar ima za posledico maksimalno spremembo zavoja pri občutljivosti 4 (razpon 2-4). Te mutacije pri bolnikih, zdravljenih z dolutegravirjem, v kliničnih študijah niso bile izbrane. Pri uporabi seva NL432 so bile izbrane mutacije E92Q (tudi FC 3) in G118R (FC 3). Mutacija E92Q je bila izbrana pri bolnikih, ki so že bili odporni na raltegravir in so bili nato zdravljeni z dolutegravirjem (navedena kot sekundarna mutacija za dolutegravir).

Pri nadaljnjih preskušanjih selekcije z uporabo kliničnih izolatov podtipa B, so pri vseh petih izolatih opazili mutacijo R263K (po 20 tednih in naprej). Pri izolatih podtipa C (n=2) in A/G (n=2) je bila pri enem izolatu izbrana substitucija integraze R263K, pri dveh pa G118R. V kliničnem programu so pri dveh posameznih bolnikih s podtipom B in podtipom C, ki so že prejeli ART, ne pa tudi INI, poročali o R263K, vendar brez vpliva na občutljivost za dolutegravir *in vitro*. G118R zmanjša dovzetnost za dolutegravir pri točkovnih mutantih (FC 10), vendar ga niso opazili pri bolnikih, ki so prejeli dolutegravir v programu III. faze.

Primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ne vplivajo na dovzetnost dolutegravirja *in vitro* kot posamezne mutacije. Ko se mutacije, navedene kot sekundarne mutacije, povezane z zaviralci integraze (za raltegravir/elvitegravir), v poskusih s točkovnimi mutanti dodajo tem primarnim mutacijam, dovzetnost za dolutegravir ostaja še naprej nespremenjena (FC <2 proti virusu divjega tipa), razen v primeru mutacij Q148, kjer je opaziti FC 5 -10 ali več v kombinacijah z določenimi sekundarnimi mutacijami. Vpliv mutacij Q148 (H/R/K) je bil potrjen tudi v poskusih prehajanja s točkovnimi mutanti. V zaporednem prehodu s sevom NL432, začenši s točkovnimi mutanti, ki vključujejo N155H ali E92Q, ni bilo opaziti nadaljnje selekcije odpornosti (FC nespremenjen, okoli 1). Nasprotno pa so pri začetku z mutanti, ki so vključevali mutacijo Q148H (FC 1), opazili vrsto sekundarnih mutacij s posledičnim porastom vrednosti FC >10.

Klinično pomembna fenotipska izhodiščna vrednost (FC proti virusu divjega tipa) ni bila določena; boljši

napovedni dejavnik izida je bila genotipska odpornost.

Dovzetnost za dolutegravir so ugotavljali z analizo 705 na raltegravir odpornih izolatov bolnikov, ki so že prejeli raltegravir. Dolutegravir ima ≤ 10 FC proti 94 % 705 kliničnih izolatov.

Odpornost in vivo

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + 2 NRTI v študijah faze IIb in faze III niso opazili odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ali NRTI (n=1118, spremljanje 48-96 tednov). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + lamivudin, v študijah GEMINI po 144 tednih (n = 716) niso opazili razvoja odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ali NRTI.

Pri bolnikih s predhodno neuspešnimi terapijami, ki pa še niso bili zdravljeni z zdravili iz skupine zaviralcev integraze (študija SAILING), so substitucije zaviralcev integras opazili pri 4/354 bolnikih (spremljanje 48 tednov), zdravljenih z dolutegravirjem v kombinaciji z osnovno shemo (BR), ki jo je izbral raziskovalec. Od teh štirih sta dve osebi imeli edinstveno substitucijo integraze R263K, z maksimalno vrednostjo FC 1,93, ena oseba je imela polimorfno substitucijo integraze V151V/I z maksimalno vrednostjo FC 0,92, ena oseba pa je imela že obstoječe mutacije integraze in se predpostavlja, da je predhodno že dobivala zdravila iz skupine zaviralcev integraze ali je bila preko prenosa okužena z virusom, odpornim na integrazo. Mutacija R263K je bila izbrana tudi *in vitro* (glejte zgoraj).

Pri odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze (študija VIKING-3) so pri 32 bolnikih s po protokolu opredeljeno virusno neodzivnostjo (PDVF) po 24 tednih in s parnimi genotipi (vsi so bili zdravljeni s 50 mg dolutegravirja dvakrat na dan + optimizirano osnovno shemo) izbrali naslednje mutacije: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) in E157E/Q (n = 1). Z zdravljenjem povezana odpornost na integrazo se je značilno pojavila pri bolnikih, ki so že imeli mutacijo Q148 (izhodiščno ali preteklo). Petim dodatnim preiskovancem se je po protokolu opredeljena virusna neodzivnost pojavila od 24. do 48. tedna; 2 od teh 5 bolnikov sta imela mutacije, ki so se pojavile med zdravljenjem. Opažene med zdravljenjem nastale mutacije ali mešanice mutacij so bile L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Študija VIKING-4 je proučevala dolutegravir (ob optimiziranem osnovnem zdravljenju) pri preiskovancih s primarno genotipsko odpornostjo na zaviralce integraze (integraste inhibitors - *INI*) ob presejanju pri 30 preiskovancih. Opažene mutacije, ki so se pojavile med zdravljenjem, so bile skladne z mutacijami, opaženimi v študiji VIKING-3.

Pri pediatričnih bolnikih s predhodnimi neuspešnimi zdravljenji, ki še niso bili zdravljeni z zdravili iz skupine zaviralcev integraze, so pri 5/159 bolnikov, zdravljenih z dolutegravirjem v kombinaciji s shemo, ki jo je izbral raziskovalec, opazili substitucijo zaviralca integraze G118R. Izmed teh petih so imeli 4 sodelujoči dodatne substitucije, povezane z integrazo: L74M, E138E/K, E92E/Q in T66I. Za štiri od 5 sodelujočih z nastalo substitucijo G118R so bili na voljo fenotipski podatki. Kratnik spremembe za dolutegravir (v primerjavi z virusom divjega tipa) za te štiri sodelujoče je bil od 6 do 25.

Vpliv na elektrokardiogram

Pri odmerkih, ki presegajo klinični odmerek za približno trikrat, ni bilo opaziti pomembnih vplivov na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljeni bolniki

Učinkovitost dolutegravirja pri predhodno nezdravljenih osebah, okuženih z virusom HIV, temelji na analizi 96-tedenskih podatkov iz dveh randomiziranih, mednarodnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študij: SPRING-2 (ING113086) in SINGLE (ING114467). To potrjujejo 96-tedenski podatki odprte, randomizirane, z učinkovino kontrolirane študije FLAMINGO (ING114915) in dodatni podatki odprte faze študije SINGLE do 144. tedna. Učinkovitost dolutegravirja v kombinaciji z lamivudinom pri odraslih osebah

temelji na 144-tedenskih podatkih iz dveh identičnih 148 tednov trajajočih randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, neinferiornih študij GEMINI-1 (204861) in GEMINI-2 (205543).

V študiji SPRING-2 je bilo randomiziranih 822 odraslih, ki so prejeli najmanj en odmerek dolutegravirja 50 mg enkrat na dan ali raltegravirja (RAL) 400 mg dvakrat na dan, oboje sočasno z bodisi ABC/3TC ali TDF/FTC. Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 36 let, 14 % je bilo žensk, 15 % ne-belcev, 11 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 2 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C; te lastnosti so bile pri obeh terapevtskih skupinah podobne.

V študiji SINGLE je bilo randomiziranih 833 oseb, ki so prejeli najmanj en odmerek dolutegravirja 50 mg enkrat na dan z ustaljenim odmerkom abakavir-lamivudin (dolutegravir + ABC/3TC) ali ustaljenim odmerkom efavirenz-tenofovir-emetritabin (EFV/TDF/FTC). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 35 let, 16 % je bilo žensk, 32 % nebelcev, 7 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa C, 4 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C; te lastnosti so bile pri obeh terapevtskih skupinah podobne.

Primarni cilj in ostali rezultati po 48 tednih (vključno z rezultati po ključnih osnovnih spremenljivkah) študij SPRING-2 in SINGLE so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Odziv v študijah SPRING-2 in SINGLE po 48 tednih (»snapshot« algoritem, < 50 kopij/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg enkrat na dan + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg dvakrat na dan + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC enkrat na dan N = 414	EFV/TDF/FTC enkrat na dan N = 419
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Razlika v zdravljenju*	2,5 % (95 % IZ: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % IZ: 2,5 %, 12,3 %)	
Virološki neodziv†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml po izhodiščnih sospremenljivkah				
Izhodiščno virusno breme (kopij/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 %)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 do < 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				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
Spol				
moški	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
ženske	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Rasa				
belci	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
afroameričani/afriški staroselci/ostali	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Starost (leta)				
< 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 %)
Srednji odklon CD4 od izhodišča	230	230	246‡	187‡
* Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije.				

† Vključuje osebe s spremembo klasifikacije osnovne sheme v nov razred ali po protokolu nedopustno spremembo BR ali spremembo zaradi neučinkovitosti pred 48. tednom (samo za SPRING-2), osebe, ki so odstopile pred 48. tednom zaradi pomanjkanja oz. izgube učinkovitosti ter osebe s ≥ 50 kopijami v 48-tedenskem oknu.

‡ Prilagojena srednja razlika v zdravljenju je bila statistično značilna ($p < 0,001$)

N/A Navedba smiselno ni potrebna

Po 48 tednih je bil dolutegravir v študiji SPRING-2 neinferioren raltegravirju, v študiji SINGLE pa je bila kombinacija dolutegravir + ABC/3TC superiorna kombinaciji efavirenz/TDF/FTC ($p = 0,003$), preglednica 5, zgoraj. V študiji SINGLE je bil mediani čas do supresije virusov krajši pri bolnikih, zdravljenih z dolutegravirjem (28 v primerjavi s 84 dnevi, $p < 0,0001$; vnaprej specificirana analiza s korekcijo za večkratne primerjave).

Rezultati po 96 tednih so se skladali z rezultati po 48 tednih. V študiji SPRING-2 je bil dolutegravir še vedno neinferioren raltegravirju (supresija virusov pri 81 % bolnikih v primerjavi s 76 %), mediana sprememba števila celic CD4 pa je bila 276 v primerjavi z 264 celic/mm³. V študiji SINGLE je bila kombinacija dolutegravir + ABC/3TC še vedno superiorna kombinaciji EFV/TDF/FTC (supresija virusov pri 80 % v primerjavi z 72 %, razlika med zdravljenjema 8,0 % (2,3, 13,8), $p = 0,006$, in prilagojeno povprečno spremembo števila celic CD4 je bila 325 v primerjavi z 281 celic/mm³. Po 144 tednih odprte faze študije SINGLE se je virološka supresija ohranila. Skupina, zdravljen s kombinacijo dolutegravir + ABC/3TC (71 %), je bila superiorna skupini, zdravljeni s kombinacijo EFV/TDF/FTC (63 %); razlika med zdravljenjema je bila 8,3 % (2,0; 14,6).

Študija FLAMINGO (ING114915) je bila odprta, randomizirana in z učinkovino kontrolirana študija. V njej je 484 bolnikov, okuženih s HIV-1, ki pred tem še niso dobivali protiretrovirusnega zdravljenja, dobivalo bodisi en odmerek 50 mg dolutegravirja enkrat na dan ($n = 242$) bodisi 800 mg/100 mg kombinacije darunavir/ritonavir (DRV/r) ($n = 242$), oba uporabljena ali z ABC/3TC ali TDF/FTC. Izhodiščna mediana starost bolnikov je bila 34 let, 15 % je bilo žensk, 28 % je bilo nebelcev, 10 % jih je imelo sookužbo s hepatitisom B in/ali C in 3 % jih je bilo v skupini C po CDC; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne. Virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) je bila po 48 tednih v skupini z dolutegravirjem (90 %) superiorna v primerjavi s skupino z DRV/r (83 %). Korigirana razlika deležev je bila 7,1 % (95 % IZ: 0,9, 13,2; $p = 0,025$). Po 96 tednih je bila virološka supresija v skupini z dolutegravirjem (80 %) superiorna tisti v skupini z DRV/r (68 %) (korigirana razlika med zdravljenjema [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 %, 95 % IZ: [4,7; 20,2]).

V dveh identičnih, 148 tednov trajajočih, randomiziranih, dvojno slepih študijah GEMINI-1 (204861) in GEMINI-2 (205543) je bilo 1433 odraslih, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli antiretrovirusne terapije, randomiziranih na shemo z dvema učinkovinama, 50 mg dolutegravirja in 300 mg lamivudina, enkrat dnevno ali na shemo s tremi učinkovinami, 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno s fiksno kombinacijo TDF/FTC. V raziskavo so bili vključeni preiskovanci s HIV-1 RNK v plazmi med 1000 kopij/ml in $\leq 500\,000$ kopij/ml. V združeni analizi je bila ob izhodišču mediana starost bolnikov 33 let, 15 % je bilo žensk, 31 % nebelcev, 6 % jih je bilo sočasno okuženih s hepatitisom C in 9 % jih je bilo v CDC stopnji 3. Približno ena tretjina bolnikov je bila okužena z ne-B podtipom HIV; te značilnosti so bile primerljive med zdravljenimi skupinami. Virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) je bila v skupini, ki je prejela dolutegravir in lamivudin, neinferiorna v primerjavi s skupino, ki je prejela dolutegravir in TDF/FTC po 48 tednih, kot je prikazano v preglednici 6. Rezultati združene analize so bili v skladu z rezultati vsake posamezne študije, za katere je bil primarni cilj (razlika v deležu < 50 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi po 48 tednih glede na "snapshot" algoritem) dosežen. Prilagojena razlika je bila -2,6 % (95 % IZ: -6,7; 1,5) za GEMINI-1 in -0,7 % (95 % IZ: -4,3; 2,9) za GEMINI-2 s predhodno določeno mejo neinferiornosti 10 %.

Preglednica 6: Združeni podatki odziva v 48. tednu (< 50 kopij/ml, “snapshot” algoritem) v študijah GEMINI 1 + 2

	dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Vsi bolniki	655/716 (91)	669/717 (93)
Prilagojena razlika -1,7% (IZ 95-4,4, 1,1) ^a		
z izhodiščno HIV-1 RNK		
≤ 100.000 kopij/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 kopij/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
s CD4+		
≤ 200 celic/ mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 celic/ mm3	605/653 (93)	618/662 (93)
s HIV-1 podtipom		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
ne-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Virološki odboj po predhodno potrjeni supresiji do 48. tedna ^b		
	6 (< 1)	4 (< 1)
Povprečna razlika v številu CD4+ od izhodišča po 48 tednih, celic/mm3	224	217
^a Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije: HIV-1 RNK v plazmi (≤ 100.000 kopij/ml v primerjavi z > 100.000 kopij/ml) in število celic CD4+ (≤ 200 celic/mm3 v primerjavi z > 200 celic/mm3).		
^b Potrjene vrednosti HIV-1 RNK v plazmi na ≥ 200 kopij/ml po predhodno potrjeni supresiji na < 200 kopij/ml.		

Po 96 in 144 tednih v študijah GEMINI je bila spodnja meja 95 % intervala zaupanja za delež preiskovancev s HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (»snapshot«) z razliko v prilagojenem zdravljenju večja, kot za neinferiorno odstopanje -10 %, tako v individualnih študijah, kot tudi v združeni analizi, glejte Preglednico 7.

Preglednica 7: Virološki izidi (»snapshot« algoritem) v študijah GEMINI 1 + 2, združeni podatki v 96. in 144. tednu

	Združeni podatki v študijah GEMINI-1 in GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. teden		144. teden	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Razlika v zdravljenju[†] (95 % intervali zaupanja)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Virološka neodzivnost	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Razlogi</u>				
Podatki v oknu, ≥ 50 kopij/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Prenehanje, pomanjkanje učinkovitosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Prenehanje, drugi razlogi, ≥ 50 kopij/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Sprememba protivirusnega zdravljenja	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Brez viroloških podatkov v oknu v 96. tednu/ 144. tednu	11%	9%	15%	14%
<u>Razlogi</u>				
Prekinitev študije zaradi neželenih učinkov ali smrti	3%	3%	4%	4%
Prekinitev študije iz drugih razlogov	8%	5%	11%	9%
Izguba sledenja	3%	1%	3%	3%
Zavesten izstop	3%	2%	4%	3%
Deviacije v protokolu	1%	1%	2%	1%
Odločitev zdravnika	1%	<1%	2%	1%
Manjkajoči podatki v oknu, v študiji	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=dolutegravir * Rezultati združene analize so skladni z rezultati individualnih študij. † Na osnovi prilagoditve CMH-stratificirane analize za naslednje izhodiščne stratifikacijske dejavnike: Število HIV-1 RNK (≤ 100.000 c/ml proti > 100.000 c/ml) in CD4+ celic (≤ 200 celic/mm ³ proti > 200 celic/mm ³). Združena analiza tudi stratificirana po študiji. Ocenjeno z uporabo neinferiornega odstopanja za 10%. N = Število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja				

Povprečen porast števila CD4 + T-celic skozi 144. teden je bilo 302 celici/mm³ v skupini z dolutegravirjem in lamivudinom ter 300 celic/mm³ v skupini z dolutegravirjem in tenofovirjem/emtricitabinom.

Med zdravljenjem nastala odpornost pri predhodno nezdravljenih bolnikih z neuspešnim zdravljenjem

V skupini, v kateri je zdravljenje obsegalo dolutegravir, niso opazili med zdravljenjem nastale primarne odpornosti proti skupini integras ali NRTI, in sicer v študijah SPRING-2 in FLAMINGO do 96 tednov in v študiji SINGLE do 144 tednov zdravljenja. V primerjalnih skupinah prav tako ni bilo primerov med zdravljenjem nastale odpornosti pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo darunavir/r v študiji FLAMINGO. V študiji SPRING-2 zdravljenje ni bilo uspešno pri štirih bolnikih v skupini RAL zaradi pomembnih mutacij NRTI in pri enem zaradi odpornosti proti raltegravirju; v študiji SINGLE zdravljenje ni bilo uspešno pri šestih bolnikih v skupini z EFV/TDF/FTC zaradi mutacij, povezanih z odpornostjo proti NNRTI, pri enem pa se je pojavila pomembna mutacija NRTI. Po 144 tednih v študijah GEMINI-1 in GEMINI-2 niso opazili razvoja primarne odpornosti proti skupini integras ali NRTI niti pri dolutegravir + 3TC niti v primerjalnih študijah dolutegravir + TDF/FTC.

Bolniki z neuspešnim predhodnim zdravljenjem, ki niso bili izpostavljeni zdravilom iz skupine zaviralcev integraze

V mednarodni, multicentrični, dvojno slepi študiji SAILING (ING111762) je bilo 719 odraslih, okuženih z virusom HIV, ki so že prejeli protiretrovirusno terapijo (ART), randomiziranih v skupino, ki je prejela

50 mg dolutegravirja enkrat na dan, ali v skupino, ki je prejela 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, raziskovalec pa je izbral osnovno shemo, sestavljeno iz do največ 2 učinkovin (vključno z vsaj eno polno aktivno učinkovino). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 43 let, 32 % je bilo žensk, 50 % nebelcev, 16 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 46 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C. Vsi bolniki so bili ob izhodišču odporni na vsaj dva razreda ART, 49 % raziskovancev pa je bilo odpornih na vsaj 3 razrede ART.

Rezultati po 48 tednih (vključno z rezultati po ključnih osnovnih spremenljivkah) študije SAILING so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8: Odziv v študiji SAILING po 48 tednih (»snapshot« algoritem, < 50 kopij/ml)

	Dolutegravir 50 mg enkrat na dan + BR N = 354§	RAL 400 mg dvakrat na dan + BR N = 361§
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	71 %	64 %
Prilagojena razlika v zdravljenju‡	7,4 % (95 % IZ: 0,7 %, 14,2 %)	
Virološki neodziv	20 %	28 %
po izhodiščnih sospremenljivkah		
Izhodiščna obremenitev z virusom (kopije/ml)		
≤ 50.000 kopij/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50.000 kopij/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
od 50 do < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
od 200 do < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (73 %)
Osnovna shema		
Ocena genotipske občutljivosti* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Ocena genotipske občutljivosti * = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Uporaba DRV v osnovni shemi		
Brez uporabe DRV	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
Uporaba DRV s primarnimi mutacijami PI	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
Uporaba DRV brez primarnih mutacij PI	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
Spol		
moški	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
ženske	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Rasa		
belci	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
afroameričani/afriški staroselci/ostali	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Starost (leta)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Podvrsta virusa HIV		
podtip B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
podtip C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
drugo†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Srednja vrednost CD4+ T-celic (celic/mm ³)	162	153

‡ Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije.

§ 4 osebe so bile izključene iz analize učinkovitosti zaradi celovitosti podatkov na enem študijskem mestu.

*Ocena genotipske občutljivosti (GSS) je bila opredeljena kot skupno število ART in BR za katere je virusni izolat osebe ob izhodišču pokazal dovzetnost na podlagi testov genotipske odpornosti.

†Drugi podtipi so vključevali: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), vse druge < 10.

V študiji SAILING je bila po 48 tednih v skupini, ki je prejela zdravilo Tivicay (71 %), virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) statistično superiorna glede na skupino, ki je prejela raltegravir (64 %) ($p = 0,03$).

V skupini, ki je prejela zdravilo Tivicay, je bilo statistično manj oseb, pri katerih je bila terapija neuspešna zaradi med zdravljenjem nastale odpornosti na zaviralce integraze (4/354, 1 %), kot v skupini, ki je prejela raltegravir (17/361, 5 %) ($p=0,003$) (za podrobnosti glejte poglavje »Odpornost *in vivo*« zgoraj).

Bolniki s predhodnim neuspešnim zdravljenjem, ki je vključevalo zaviralec integraze (in odpornost na zdravila iz skupine zaviralcev integraze)

V multicentrični, odprti študiji VIKING-3 (ING112574) je ena skupina odraslih, okuženih z virusom HIV-1, ki so že prejeli ART in so bili brez virološkega odziva ter so bili bodisi takrat ali v preteklosti odporni na raltegravir in/ali elvitegravir, prejela 50 mg zdravila Tivicay dvakrat na dan, ob trenutno neuspešni osnovni shemi 7 dni, vendar ob optimiziranem osnovnem zdravljenju z ART od 8. dneva dalje. V študijo je bilo vključenih 183 bolnikov, 133 z odpornostjo na INI ob presejanju in 50 z zgolj anamnestičnimi podatki o odpornosti (brez odpornosti ob presejanju). Raltegravir/elvitegravir je bil del trenutno neuspešne sheme pri 98/183 bolnikih (del predhodnih neuspešnih terapij pri ostalih). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 48 let, 23 % je bilo žensk, 29 % nebelcev, 20 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C. Mediana izhodiščna vrednost CD4+ je bila 140 celic/mm³, mediana trajanja predhodnega zdravljenja z ART je bilo 14 let, 56 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C. Ob izhodišču so raziskovanci kazali odpornost na več razredov ART. Pomembne mutacije je imelo 79 % na ≥ 2 NRTI, 75 % na ≥ 1 NNRTI in 71 % na ≥ 2 PI; 62 % pa je imelo ne-R5 virus.

Srednja vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti HIV RNK na 8. dan (primarni cilj) je bila -1,4 log₁₀ kopij/ml (95 % IZ - 1,3 – -1,5 log₁₀, $p < 0,001$). Odziv je bil povezan z osnovnim potekom mutacije INI, kot je prikazano v preglednici 9.

Preglednica 9: Virološki odziv (8. dan) po 7 dneh funkcionalne monoterapije pri bolnikih z RAL/EVG kot delom trenutne neuspešne sheme, VIKING-3

Izhodiščni parametri	dolutegravir 50 mg dvakrat na dan N=88*		
	n	Srednja vrednost (SD) plazemske HIV-1 RNK log ₁₀ kopij/ml	Mediana
Iz IN izhajajoča mutacijska skupina ob izhodišču z nadaljevanjem RAL/EVG			
Druga primarna mutacija razen Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+ 1 sekundarna mutacija ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 sekundarne mutacije ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*Od 98 na RAL/EVG v okviru trenutno neuspešne sheme zdravljenja jih je 88 imelo zaznavne primarne mutacije INI ob izhodišču in izid HIV-1 RNK v plazmi 8. dan za ovrednotenje			
^a Vključuje primarne mutacije odpornosti na IN - N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Sekundarne mutacije od G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Pri bolnikih brez primarne mutacije ob izhodišču (N = 60) (tj. RAL/EVG ni del trenutne neuspešne terapije) je bilo zmanjšanje virusnega bremena na 8. dan 1,63 log₁₀.

Po fazi funkcionalne monoterapije so imele osebe možnost ponovne optimizacije njihove osnovne sheme, kadar je bilo to mogoče. Celotni delež odziva v 24 tednih zdravljenja, 69 % (126/183), se je na splošno ohranil do 48. tedna in 116/183 (63 %) bolnikov je imelo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (ITT-E, »snapshot« algoritem). Z izključenimi bolniki, ki so končali zdravljenje zaradi neučinkovitosti ali so imeli večje kršitve protokola (nepravilno odmerjanje dolutegravirja, sočasno jemanje prepovedanih zdravil), "populacija z virološkim odzivom (VO)", sta bila ustrezna deleža odziva 75 % (120/161, 24. teden) in 69 % (111/160, 48. teden).

Odziv je bil manjši, kadar je bila ob izhodišču prisotna mutacija Q148, še posebej ob prisotnosti ≥ 2 sekundarnih mutacij (preglednica 10). Skupna ocena dovzetnosti (OSS) optimizirane osnovne sheme (OBR) ni bila povezana z odzivom po 24., niti po 48. tednih.

Preglednica 10: Odziv glede na izhodiščno odpornost, VIKING-3. populacija VO (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, »snapshot« algoritem)

	24. teden (N = 161)					48. teden (N = 160)
Izvedena/izpeljana mutacijska skupina IN	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Skupaj	Skupaj
Ni primarne mutacije IN ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Druga primarna mutacija razen Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundarna mutacija ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundarni mutaciji ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

¹ Samo retrospektivni ali fenotipski podatki o odpornosti na INI
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
 OSS: skupaj genotipska in fenotipska odpornost (ocena po Monogram Biosciences Net)

Srednja sprememba vrednosti CD4 + T celic od izhodiščne vrednosti glede na dobljene podatke študije VIKING-3 je bila 61 celic/mm³ po 24. tednih in 110 celic/mm³ po 48. tednih.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji VIKING-4 (ING116529) je bilo 30 odraslih, okuženih z virusom HIV-1, ki so že prejeli ART in so imeli ob presejanju primarno genotipsko odpornost na INI, randomiziranih v skupini, ki sta prejeli 7 dni, poleg neuspešne sheme zdravljenja, bodisi 50 mg dolutegravirja dvakrat na dan bodisi placebo, čemur je sledila odprta faza, v kateri so vse osebe prejemale dolutegravir. Izhodiščno je bila mediana starost bolnikov 49 let, 20 % je bilo žensk, 58 % nebelcev in 23 % je imelo sočasno okužbo s hepatitisom B in/ali C. Mediana izhodiščna vrednost CD4+ je bila 160 celic/mm³, mediano trajanje predhodnega antiretrovirusnega zdravljenja je bilo 13 let in 63 % je bilo v razredu C po CDC. Preiskovanci so imeli izhodiščno odpornost proti več skupinam antiretrovirusnih zdravil: 80 % je imelo ≥ 2 NRTI, 73 % ≥ 1 NNRTI in 67 % ≥ 2 PI večji mutaciji; 83 % jih je imelo virus ne-R5. Šestnajst od 30 preiskovancev (53 %) je imelo izhodiščno virus Q148. Končni cilj na 8. dan je pokazal, da je bilo zdravljenje s 50 mg dolutegravirja dvakrat na dan boljše od placeba; prilagojena srednja razlika od izhodišča v plazemski HIV-1 RNK je bila -1,2 log₁₀ kopij/ml (95 % IZ -1,5 -0,8 log₁₀ kopij/ml, p < 0,001). Odgovori na 8. dan v tej s placebom kontrolirani študiji so bili popolnoma skladni s tistimi v študiji VIKING-3 (nekontrolirani s placebom), vključno z izhodiščnimi kategorijami odpornosti na integrazo. Po 48 tednih je imelo 12/30 (40 %) preiskovancev HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (ITT-E, algoritem Snapshot).

V kombinirani analizi študij VIKING-3 in VIKING-4 (n = 186, populacija z VO) je bil delež preiskovancev s HIV RNK < 50 kopij/ml v 48. tednu 123/186 (66 %). Delež preiskovancev s HIV RNK < 50 kopij/ml je bil 96/126 (76 %) za tiste brez mutacij Q148, 22/41 (54 %) za tiste s Q148+1 in 5/19 (26 %) za tiste s Q148+ ≥ 2 sekundarnima mutacijama.

Pediatrična populacija

V potekajoči 48-tedenski multicentrični, odprti študiji (P1093/ING112578) faze I/II so ocenjevali farmakokinetične parametre, varnost, prenašanje in učinkovitost filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet dolutegravirja po odmerjanju enkrat na dan v kombiniranih terapevtskih shemah pri s HIV-1 okuženih dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih ≥ 4 tedne do < 18 let; večina jih je predhodno že prejela zdravljenje.

Rezultati učinkovitosti (preglednica 11) vključujejo sodelujoče, ki so enkrat na dan prejeli priporočene odmerke bodisi filmsko obloženih tablet ali disperzibilnih tablet.

Preglednica 11: Protivirusna in imunološka aktivnost skozi 24. in 48. teden pri pediatričnih bolnikih

	24. teden N = 75		48. teden N = 66	
	n/N	% (95 % IZ)	n/N	% (95 % IZ)
Delež sodelujočih s HIV RNK < 50 kopij/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Delež sodelujočih s HIV RNK < 400 kopij/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediana (n)	(Q1, Q3)	Mediana (n)	(Q1, Q3)
Sprememba števila celic CD4+ od izhodišča (celic/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Sprememba odstotka celic CD4+ od izhodišča	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = Prvi oziroma tretji kvartil.				
^a Rezultati < 200 kopij/ml HIV-1 RNK testiranja z uporabo LLOD 200 kopij/ml so bili v tej analizi cenzurirani na > 50 kopij/ml.				
^b V analizi je bil uporabljen Snapshot algoritem.				

Pri sodelujočih, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, jih je 5 od 36 pridobilo substitucijo zaviralca integraze G118R. Izmed teh petih so imeli 4 sodelujoči dodatne substitucije, povezane z integrazo: L74M, E138E/K, E92E/Q in T66I. Za štiri od 5 sodelujočih z nastalo substitucijo G118R so bili na voljo fenotipski podatki. Kratnik spremembe za dolutegravir (v primerjavi z virusom divjega tipa) za te štiri sodelujoče je bil od 6 do 25.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tivicay pri pediatrični populaciji bolnikov, starih od 4 tednov do manj kot 6 let, okuženih z virusom HIV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Podatki o uporabi kombinacije dolutegravirja in lamivudina kot sheme z dvema učinkovinama pri pediatričnih bolnikih niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika dolutegravirja je podobna pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV. Farmakokinetična variabilnost dolutegravirja je majhna do zmerna. V študijah I. faze pri zdravih preiskovancih je bil interindividualni CVb% AUC in C_{max} med študijami od ~20 do 40 % in C_{τ} od 30 do 65 %. Interindividualna farmakokinetična variabilnost dolutegravirja je bila pri preiskovancih, okuženih s HIV, večja kot pri zdravih. Intraindividualna variabilnost (CVw%) je manjša kot interindividualna variabilnost.

Filmsko obložene tablete in disperzibilne tablete nimajo enake biološke uporabnosti. Relativna biološka uporabnost disperzibilnih tablet je približno 1,6-krat večja v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami. Torej bo imel 50 mg odmerek dolutegravirja, apliciran v obliki filmsko obloženih tablet, enako izpostavljenost kot 30 mg odmerek dolutegravirja, apliciran v obliki šestih 5 mg disperzibilnih tablet. Podobno bo 40 mg

odmerek dolutegravirja, apliciran v obliki štirih 10 mg filmsko obloženih tablet, dal izpostavljenost, primerljivo 25 mg odmerku dolutegravirja, apliciranem kot pet 5 mg disperzibilnih tablet.

Absorpcija

Dolutegravir se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri uporabi filmsko obloženih tablet ali disperzibilnih tablet je srednji T_{max} od 1 do 3 ure po odmerku.

Hrana poveča obseg in upočasni hitrost absorpcije dolutegravirja. Biološka uporabnost dolutegravirja je odvisna od sestave obroka: malo masten, zmerno masten oziroma zelo masten obrok poveča $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegravirja za 33 %, 41 % oziroma 66 % ter poveča C_{max} za 46 %, 52 % oziroma 67 %, T_{max} pa podaljša na 3, 4 oziroma 5 ur (z 2 ur po uporabi na tešče) za filmsko obložene tablete. Ta povečanja so lahko klinično pomembna pri odpornosti na določena zdravila iz skupine zaviralcev integraze. Zaradi tega se pri bolnikih z okužbo HIV in odpornostjo na zdravila iz skupine zaviralcev integraze priporoča jemanje zdravila Tivicay skupaj s hrano (glejte poglavje 4.2).

Absolutna biološka uporabnost dolutegravirja ni ugotovljena.

Porazdelitev

Na podlagi podatkov *in vitro* je dolutegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve pri bolnikih, okuženih s HIV, je na podlagi populacijske farmakokinetične analize od 17 do 20 l. Vezava dolutegravirja na plazemske beljakovine ni odvisna od njegove koncentracije. Celotno razmerje koncentracije z zdravilom povezane radioaktivnosti v krvi in plazmi je povprečno med 0,441 in 0,535; to kaže na minimalno povezanost radioaktivnosti s celičnimi elementi krvi. Delež nevezanega dolutegravirja v plazmi se poveča v primeru nizke koncentracije albumina v serumu (< 35 g/l), kakršna je opazna pri osebah z zmerno okvaro jeter.

Dolutegravir je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF – cerebrospinal fluid). Pri 13 predhodno še nezdravljenih preiskovancih, ki so prejeli stabilno shemo dolutegravirja in abakavirja/lamivudina, je bila povprečna koncentracija dolutegravirja v cerebrospinalni tekočini 18 ng/ml (to je primerljivo z nevezano koncentracijo v plazmi ter presega IC_{50}).

Dolutegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu. AUC v cervikovaginalni tekočini, tkivu materničnega vratu in nožničnem tkivu je bila od 6 do 10 % ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. AUC v semenu je bila 7 % in v tkivu danke 17 % ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Dolutegravir se presnavlja predvsem preko glukuronidacije z UGT1A1 in v majhni meri s CYP3A. Dolutegravir je prevladujoča snov, ki kroži v plazmi; izločanje nespremenjene učinkovine preko ledvic je majhno (< 1 % odmerka). Triinpetdeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ta količina ali pa samo njen del neabsorbirana učinkovina ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane izhodna spojina. Dvaintrideset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, bodisi v obliki dolutegravirjevega glukuronida (18,9 % celotnega odmerka), metabolita N-dealkilacije (3,6 % celotnega odmerka) in metabolita, ki nastane z oksidacijo na benzilnem ogljiku (3,0 % celotnega odmerka).

Interakcije med zdravili

In vitro dolutegravir ni pokazal neposrednega ali šibkega zaviralnega učinka ($IC_{50} > 50 \mu M$) na encime citokrom P₄₅₀ (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfat glukuronozil transferazo (UGT) 1A1 ali UGT2B7, ali na prenašalce Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ali MRP4. Dolutegravir ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4

in vitro. Na podlagi teh podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalci (glejte poglavje 4.5).

In vitro dolutegravir ni bil substrat za humani OATP 1B1, OATP 1B3 ali OCT 1.

Izločanje

Končni razpolovni čas dolutegravirja je ~14 ur. Navidezni peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih, okuženih s HIV, je na podlagi populacijske farmakokinetične analize približno 1 l/uro.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost farmakokinetike dolutegravirja je odvisna od odmerka in oblike. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet je bila farmakokinetika dolutegravirja na splošno nelinearna; pri plazemski izpostavljenosti od 2 do 100 mg je bilo povečanje manj kot sorazmerno odmerku, toda povečanje izpostavljenosti dolutegravirju ob povečanju odmerka s 25 mg na 50 mg v obliki filmsko obloženih tablet je po vsem sodeč sorazmerno odmerku. Pri 50 mg filmsko obloženih tabletah dvakrat na dan se je izpostavljenost v 24 urah v primerjavi s 50 mg filmsko obloženimi tabletami enkrat na dan približno podvojila.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V randomiziranem preskušanju razpona odmerkov je bilo pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, ki so prejeli monoterapijo z dolutegravirjem (ING111521), dokazano hitro in od odmerka odvisno protivirusno delovanje; povprečno zmanjšanje HIV-1 RNK je bilo pri odmerku 50 mg 11. dan 2,5 log₁₀. To protivirusno delovanje se je v skupini, ki je prejela 50 mg filmsko obložene tablete, ohranilo od 3 do 4 dni po zadnjem odmerku.

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje z uporabo skupnih podatkov kliničnih študij pri bolnikih, odpornih na zaviralce integraze, kaže, da lahko povečanje odmerka s 50 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan na 100 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan poveča učinkovitost dolutegravirja pri bolnikih z odpornostjo proti zaviralcem integraze in omejenimi možnostmi zdravljenja zaradi napredovale odpornosti proti več skupinam. Napovedano povečanje deleža odzivnih (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) v 24. tednu je bilo približno 4-18 % pri preiskovancih s Q148 + ≥ 2 sekundarnima mutacijama G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Čeprav ti simulirani rezultati niso bili potrjeni v kliničnih preskušanjih, ta visoki odmerek morda lahko pride v poštev v prisotnosti Q148 + ≥ 2 sekundarnih mutacij G140A/C/S, E138A/K/T, L74I pri bolnikih, ki imajo v celoti omejene možnosti zdravljenja zaradi napredovale odpornosti proti več skupinam. O varnosti in učinkovitosti odmerka 100 mg filmsko obloženih tablet dvakrat na dan ni kliničnih podatkov. Sočasno zdravljenje z atazanavirjem izrazito poveča izpostavljenost dolutegravirju in se ga v kombinaciji s tem visokim odmerkom ne sme uporabljati, ker varnost posledične izpostavljenosti dolutegravirju ni ugotovljena.

Posebne populacije bolnikov

Otroci

Farmakokinetiko filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet dolutegravirja, apliciranega enkrat na dan, pri s HIV-1 okuženih dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih ≥ 4 tedne do < 18 let so ocenjevali v dveh potekajočih študijah (P1093/ING112578 in ODYSSEY/201296). Simulirane plazemske izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih enkrat na dan glede na telesno maso so povzete v preglednici 12.

Preglednica 12: Povzetek simuliranih farmakokinetičnih parametrov dolutegravirja pri odmerkih enkrat na dan glede na telesno maso pri pediatričnih preiskovancih, okuženih s HIV-1

Telesna masa (kg)	Farmacevtska oblika dolutegravirja ^a	Odmerek enkrat na dan (mg)	Farmakokinetični parameter geometrična sredina (90 % IZ)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 do < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 do < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 do < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 do < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 do < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (112; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 do < 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 do < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 do < 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)
Cilj: geometrična sredina				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT = disperzibilna tableta FCT = filmsko obložena tableta (<i>film-coated tablet</i>) a. Bološka uporabnost DT dolutegravirja je ~1,6-krat večja kot FCT dolutegravirja. b. v starosti < 6 mesecev c. v starosti ≥ 6 mesecev					

Simulirane plazemske izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri alternativnih odmerkih dvakrat na dan glede na telesno maso so povzete v preglednici 13. V nasprotju z odmerjanjem enkrat na dan, simulirani podatki za odmerjanje dvakrat na dan niso bili potrjeni v kliničnih raziskavah.

Preglednica 13: Povzetek simuliranih farmakokinetičnih parametrov dolutegravirja pri alternativnih odmerkih dvakrat na dan glede na telesno maso pri pediatričnih preiskovancih, okuženih s HIV-1

Telesna masa (kg)	Farmacevtska oblika dolutegravirja ^a	Odmerek dvakrat na dan (mg)	Farmakokinetični parameter geometrična sredina (90 % IZ)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 do < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 do < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 do < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 do < 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 do < 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 do < 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 do < 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 = disperzibilne tablete FCT = filmsko oložene tablete a. Bološka uporabnost DT dolutegravirja je ~1,6-krat večja kot FCT dolutegravirja. b. v starosti < 6 mesecev c. v starosti ≥ 6 mesecev					

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza dolutegravirja na podlagi podatkov odraslih, okuženih s HIV-1, je pokazala, da starost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju.

Farmakokinetični podatkov o dolutegravirju pri osebah, starejših od 65 let, je malo.

Okvara ledvic

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja dolutegravirja. Študijo farmakokinetike enkratnega 50 mg odmerka filmsko obloženih tablet dolutegravirja so izvedli pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (Cl_{cr} < 30 ml/min) in je bila primerljiva z zdravimi kontrolnimi osebami. Pri osebah s hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost dolutegravirju zmanjšana za približno 40 %. Mehanizem tega zmanjšanja ni pojasnjen. Menijo, da bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Tivicay ni raziskano pri bolnikih na dializi.

Okvara jeter

Dolutegravir se presnavlja in izloča predvsem z jetri. Osem preiskovancev z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) in 8 usklajenih zdravih odraslih primerjalnih oseb, je prejelo enkratni odmerek 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet. Med tem, ko je bila skupna koncentracija dolutegravirja v plazmi podobna, so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter opazili 1,5 – 2-kratno povečanje izpostavljenosti nevezanemu dolutegravirju. Menijo, da bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko zdravila Tivicay niso raziskali.

Polimorfizmi encimov za presnovo zdravil

Ni dokazov, da bi pogosti polimorfizmi encimov v presnovi zdravil klinično pomembno spremenili farmakokinetiko dolutegravirja. V metaanalizi farmakogenomskih vzorcev iz kliničnih študij zdravih preiskovancev so imele osebe z genotipi UGT1A1 (n = 7), ki povzročajo počasno presnovo dolutegravirja, 32 % manjši očistek dolutegravirja in 46 % večjo AUC kot osebe z genotipi, ki so povezani z normalno presnovo z UGT1A1 (n = 41).

Spol

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov študij faze IIb in III pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost dolutegravirju.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov študij faze IIb in III pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost dolutegravirju. Farmakokinetika dolutegravirja po enkratnem peroralnem odmerku je bila pri japonskih preiskovancih podobna parametrom pri zahodnih (ZDA) preiskovancih.

Sočasna okužba s hepatitisom B ali C

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sočasna okužba z virusom hepatitisa C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju. Podatkov o sočasni okužbi s hepatitisom B je malo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolutegravir v *in vitro* testih na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikrojedrnem preizkusu pri glodalcih *in vivo* ni bil mutagen ali klastogen. Dolutegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil kancerogen.

Dolutegravir pri podganah v odmerkih do 1000 mg/kg/dan ni vplival na plodnost samcev ali samic; odmerek 1000 mg/kg/dan je bil največji testirani odmerek (24-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo 50 mg dvakrat na dan, na podlagi AUC).

V študijah reproduktivne toksičnosti na živalih je bilo dokazano, da dolutegravir prehaja skozi placento.

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dne gestacije ni povzročila toksičnih učinkov pri samicah materah, razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (27-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo 50 mg dvakrat na dan, na podlagi AUC).

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih kunčjih samicah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dne gestacije ni povzročila razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (0,40-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo 50 mg dvakrat na dan na podlagi AUC). Pri kuncih so toksične učinke pri samicah materah (zmanjšano uživanje hrane, nezadostno izločanje/brez izločanja blata/urina, zavrto pridobivanje telesne mase) opazali pri 1000 mg/kg (0,40-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo 50 mg dvakrat na dan na podlagi AUC).

V študiji juvenilne toksičnosti pri podganah je smrt dveh mladičev pred odstavitvijo povzročila uporaba dolutegravirja v odmerku 75 mg/kg/dan. Med obdobjem uporabe zdravila pred odstavitvijo se je povprečno povečanje telesne mase v tej skupini zmanjšalo in zmanjšanje se je ohranilo med celotno študijo pri samicah med obdobjem po odstavitvi. Sistemska izpostavljenost dolutegravirju je bila pri tem odmerku (na podlagi AUC) ~17- do 20-krat večja kot je pri človeku ob priporočeni pediatrični izpostavljenosti. Pri mladih živalih v primerjavi z odraslimi niso ugotovili novih tarčnih organov. V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah so opažali zmanjšanje telesne mase razvijajočih se mladičev v obdobju dojenja med uporabo odmerka, toksičnega za samice-matere (približno 27-kratna izpostavljenost pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka).

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki dolutegravirja so ocenili v študijah toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov pri podganah (do 26 tednov) in opicah (do 38 tednov). Primarni učinek dolutegravirja je bil pri podganah in opicah gastrointestinalna intoleranca ali draženje, in sicer z odmerki, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost približno 21- oziroma 0,82-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri človeku med uporabo 50 mg dvakrat na dan na podlagi AUC. Gastrointestinalna intoleranca (GI) velja za posledico lokalne uporabe učinkovine, zato sta enoti mg/kg ali mg/m² ustrezni determinanti varnostnega kritja za ta toksični učinek. GI se je pri opicah pojavila pri 15-kratniku ustreznega odmerka (v mg/kg) pri človeku (glede na človeka z maso 50 kg) ter pri 5-kratniku ustreznega odmerka (v mg/m²) pri človeku za klinični odmerek 50 mg dvakrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)

mikrokristalna celuloza

povidon

natrijev karboksimetilškrob

natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

Poli(vinilalkohol) (delno hidroliziran)

titanov dioksid (E171)

makrogol

smukec

rumeni železov oksid (E172) (v 25 mg in 50 mg tabletah)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

5 let

Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete

4 leta

Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje.

Tivicay 25 mg in 50 mg filmsko obložene tablete

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebniki iz HDPE (polietilena visoke gostote) zaprti z za otroke varnimi polipropilenskimi pokrovčki z navojem, zapečateni s polietilensko folijo s pomočjo toplotne indukcije. Vsebniki vsebujejo 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

Vsak vsebnik vsebuje sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 21. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Tivicay 5 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje dolutegravir v obliki natrijeve soli, ki ustreza 5 mg dolutegravirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete premera približno 6 mm, z vtisnjeno oznako 'SV H7S' na eni in '5' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tivicay je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih vsaj 4 tedne ali več, ki tehtajo vsaj 3 kg, okuženih z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tivicay smejo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, brez dokumentirane ali klinično domnevne odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze

Priporočeni odmerek dolutegravirja je 30 mg (šest 5 mg disperzibilnih tablet) peroralno enkrat na dan.

Dolutegravir se mora pri tej populaciji odmerjati dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z nekaterimi drugimi zdravili (npr. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir ali rifampicin). Prosimo glejte poglavje 4.5.

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, z odpornostjo na zdravila iz skupine zaviralcev integraze (dokumentirano ali klinično domnevne)

Priporočeni odmerek dolutegravirja je 30 mg (šest 5 mg disperzibilnih tablet) dvakrat na dan.

V primeru dokumentirane odpornosti, ki vključuje Q148 + ≥ 2 sekundarni mutaciji G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modeliranje kaže, da je mogoče razmisliti o povečanju odmerka pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (manj kot 2 aktivni učinkovini) zaradi napredovale odpornosti proti več skupinam (glejte poglavje 5.2).

Odločitev za uporabo dolutegravirja pri takšnih bolnikih mora temeljiti na podatkih o odpornosti na zaviralce integraze (glejte poglavje 5.1).

Mladostniki, otroci in dojenčki, stari 4 tedne in več, ki tehtajo vsaj 3 kg

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, brez odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze
 Priporočeni odmerek dolutegravirja je treba določiti glede na telesno maso in starost (glejte preglednico 1 in poglavje 5.2).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje disperzibilnih tablet pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa (kg)	Odmerek
3 do manj kot 6	5 mg enkrat na dan
6 do manj kot 10 < 6 mesecev	10 mg enkrat na dan
≥ 6 mesecev	15 mg enkrat na dan
10 do manj kot 14	20 mg enkrat na dan
14 do manj kot 20	25 mg enkrat na dan
20 ali več	30 mg enkrat na dan

Odmerek se lahko tudi razdeli na dva enaka odmerka, pri čemer se en odmerek jemlje zjutraj in drugi zvečer (glejte preglednico 2 in poglavje 5.2).

Preglednica 2: Alternativna priporočila za odmerjanje disperzibilnih tablet pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa (kg)	Odmerek
3 do manj kot 6	---
6 do manj kot 10 < 6 mesecev	5 mg dvakrat na dan
≥ 6 mesecev	10 mg dvakrat na dan
10 do manj kot 14	10 mg dvakrat na dan
14 do manj kot 20	15 mg dvakrat na dan
20 ali več	15 mg dvakrat na dan

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, z odpornostjo na zdravila iz skupine zaviralcev integraze
 Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočali odmerjanje dolutegravirja pri mladostnikih, otrocih in dojenčkih v primeru odpornosti na zaviralce integraze.

Filmsko obložene tablete

Zdravilo Tivicay je na voljo v obliki disperzibilnih tablet za bolnike, stare 4 tedne in več, ki tehtajo vsaj 3 kg ali za bolnike, za katere filmsko obložene tablete niso primerne. Zdravilo Tivicay je na voljo tudi v obliki filmsko obloženih tablet za bolnike, stare 6 let in več, ki tehtajo vsaj 14 kg. Bolniki lahko prehajajo med disperzibilnimi tabletami in filmsko obloženimi tabletami. Vendar biološka uporabnost disperzibilnih tablet in filmsko obloženih tablet ni primerljiva, zato niso zamenljive na osnovi jakosti (mg za mg) (glejte poglavje 5.2). Na primer, priporočeni odmerek disperzibilnih tablet za odrasle osebe je 30 mg, priporočeni odmerek filmsko obloženih tablet za odrasle osebe pa 50 mg. Bolniki, ki prehajajo med disperzibilnimi in filmsko obloženimi tabletami morajo slediti priporočilom za odmerjanje, ki so specifična za farmacevtsko obliko.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tivicay, ga mora vzeti čim prej, pod pogojem, da do naslednjega odmerka ni manj kot 4 ure. Če je čas do naslednjega odmerka do 4 ure, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka, ampak preprosto nadaljuje z jemanjem po ustaljenem urniku.

Starostniki

Na voljo je malo podatkov o uporabi dolutegravirja pri bolnikih, starih 65 let ali več. Ni dokazov, da bi starejši bolniki potrebovali drugačen odmerek kot mlajši odrasli bolniki (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, ki niso na dializi) prilagajanje odmerka ni potrebno. Za bolnike, ki se zdravijo z dializo, ni podatkov, vendar pri tej populaciji ni pričakovati razlik v farmakokinetiki (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Za bolnike s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C) ni podatkov. Pri teh bolnikih je zato priporočljiva previdna uporaba dolutegravirja (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dolutegravirja pri otrocih, mlajših od 4 tednov ali s telesno maso pod 3 kg, še nista bili dokazani. Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočali odmerjanje dolutegravirja pri otrocih, mladostnikih in dojenčkih v primeru odpornosti na zaviralce integraze. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Tivicay se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se priporoča jemanje zdravila Tivicay med jedjo, da se poveča izpostavljenost (zlasti pri bolnikih z mutacijami Q148) (glejte poglavje 5.2). Disperzibilne tablete se lahko raztopi v pitni vodi, ali pogoltne cele s pitno vodo.

Pri raztapljanju je količina vode odvisna od števila predpisanih tablet. Tablete morajo biti popolnoma raztopljene pred zaužitjem. Vendar tablet ne smete žvečiti, lomiti ali drobiti. Odmerek zdravila je treba dati v 30 minutah od priprave. Če je minilo več kot 30 minut, je treba odmerek zavreči in pripraviti nov odmerek. Celotna navodila za raztopitev tablete so na voljo v navodilu za uporabo (glejte Navodila za uporabo po korakih).

Če bolniki pogoltnejo cele tablete, ne smejo pogoltniti več kot ene tablete naenkrat za zmanjšanje tveganja za zadušitev.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2), vključno, vendar ne izključno s fampridinom (ki je znan tudi kot dalfampridin; glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebej zaskrbljujoča odpornost na zdravila iz skupine zaviralcev integraze

Pri odločanju za uporabo dolutegravirja ob prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze je treba upoštevati, da je delovanje dolutegravirja pri virusnih sevih, ki vsebujejo Q148 + ≥ 2 sekundarni mutaciji G140A/C/S, E138A/K/T, L74I precej zmanjšano (glejte poglavje 5.1). Ni jasno, v kolikšni meri

dolutegravir zagotavlja dodatno učinkovitost v primeru odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze (glejte poglavje 5.2).

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah na dolutegravir, za katere so bili značilni izpuščaj, sistemski pojavi, včasih pa tudi motnje v delovanju organov, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (vključno, vendar ne izključno, hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi s povišanimi vrednostmi jetrnih encimov, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, eozinofilija, angioedem), je treba uporabo dolutegravirja in drugih zadevnih zdravil takoj ukiniti. Potrebno je spremljati klinično stanje, vključno z jetrnimi aminotransferazami in bilirubinom. Odlašanje z ukinitvijo zdravljenja z dolutegravirjem ali drugimi zadevnimi učinkovinami ob pojavu preobčutljivosti ima lahko za posledico življenjsko nevarno alergijsko reakcijo.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (CART – combination antiretroviral therapy) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Po navadi so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*. Vsak simptom vnetja, ki se pojavi, je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročali so, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Zvišane biokemijske vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske rekonstitucije, so ob začetku terapije z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, sočasno okuženih z virusom hepatitisa B in/ali C. Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi tudi s hepatitisom B in/ali C, je priporočljivo spremljati biokemijske vrednosti jetrnih testov. Posebna skrb je potrebna pri uvajanju ali vzdrževanju učinkovitega zdravljenja hepatitisa B (glede na smernice zdravljenja), kadar se začenja s terapijo na osnovi dolutegravirja pri bolnikih, ki so obenem okuženi tudi s hepatitisom B (glejte poglavje 4.8).

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da dolutegravir ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe s HIV in da se lahko pri njih vseeno pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Interakcije zdravil

Dejavnikom, ki vplivajo na izpostavljenost dolutegravirja, se je treba pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze izogibati. To vključuje sočasno jemanje z zdravili, ki zmanjšujejo izpostavljenost dolutegravirju (npr. antacidna zdravila, ki vsebujejo magnezij/aluminij, železovi ali kalcijevi dodatki, multivitaminski pripravki in spodbujevalci, etravirin (brez okrepljenih zaviralcev proteaz), tipranavir/ritonavir, rifampicin, šentjanževka in določena zdravila proti epilepsiji (glejte poglavje 4.5).

Če se jemlje skupaj s hrano, se lahko zdravilo Tivicay in dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, jemlje sočasno. Če se zdravilo Tivicay jemlje na tešče, je priporočljivo, da se dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, vzame 2 uri po jemanju zdravila Tivicay ali 6 ur pred tem (glejte poglavje 4.5).

Dolutegravir je povečal koncentracijo metformina. Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije (glejte

poglavje 4.5). Metformin se izloča skozi ledvice, zato je med sočasnim zdravljenjem z dolutegravirjem pomembno kontrolirati delovanje ledvic. Ta kombinacija lahko pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (stadij 3a, očistek kreatinina 45-59 ml/min) poveča tveganje za laktacidozo, zato je priporočljiva previdnost. Potreben je temeljit razmislek o zmanjšanju odmerka metformina.

Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključujoč uporabo kortikosteroidov, difosfonatov, uživanje alkohola, hudo imunosupresijo in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV-bolezni in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Bolnikom je treba povedati, da naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih in telesni masi v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Lamivudin in dolutegravir

Zdravljenje s shemo z dvema učinkovinama, 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet in 300 mg lamivudina, enkrat na dan so preučevali v dveh obsežnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah GEMINI 1 in GEMINI 2 (glejte poglavje 5.1). Ta shema je primerna le za zdravljenje okužbe s HIV-1, kadar ni znane ali domnevne odpornosti na skupino zaviralcev integraze ali na lamivudin.

Pomožne snovi

Zdravilo Tivicay vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko dolutegravirja

Vsem dejavnikom, ki vplivajo na manjšo izpostavljenost dolutegravirja, se je treba pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze izogibati.

Dolutegravir se izloča predvsem s presnovo preko UGT1A1. Dolutegravir je tudi substrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP 3A4, Pgp in BCRP, zato lahko zdravila, ki inducirajo te encime, znižajo plazemske koncentracije dolutegravirja in zmanjšajo njegov terapevtski učinek (glejte preglednico 3). Sočasno jemanje dolutegravirja in drugih zdravil, ki zavirajo te encime, lahko poveča plazemske koncentracije dolutegravirja (glejte preglednico 3).

Določena antacidna zdravila zmanjšujejo absorpcijo dolutegravirja (glejte preglednico 3).

Učinki dolutegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Dolutegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za CYP3A4. Na podlagi *in vivo* in/ali *in vitro* podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalci, kot so CYP3A4, CYP2C9 in P-gp (za več informacij glejte poglavje 5.2).

In vitro je dolutegravir zaviral organski kationski prenašalec 2 (OCT2) v ledvicah in prenašalec za ekstruzijo več zdravil in toksinov MATE-1. *In vivo* so pri bolnikih opazili 10-14 % zmanjšanje očistka kreatinina (sekretorna frakcija je odvisna od prenosa OCT2 in MATE-1). *In vivo* lahko dolutegravir zviša plazemske

koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OCT2 in/ali MATE-1 (npr. fampridin, znan tudi kot dalfampridin, metformin) (glejte preglednico 3).

In vitro je dolutegravir zaviral organske anionske prenašalce privzema v ledvicah, (OAT1) in OAT3. Zaradi pomanjkanja učinka na farmakokinetiko OAT substrata tenofovirja *in vivo*, zaviranje OAT1 *in vivo* ni verjetno. Zaviranja OAT3 *in vivo* niso raziskovali. Dolutegravir lahko poviša plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OAT3.

Ugotovljene in hipotetične interakcije z izbranimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v preglednici 3.

Preglednica interakcij

Interakcije med dolutegravirjem in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 3 (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “C_{max}”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “C_τ”).

Preglednica 3: Interakcije

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Geometrijsko povprečje spremembe (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Protivirusna zdravila proti HIV-1		
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % etravirin ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz je znižal plazemsko koncentracijo dolutegravirja. Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo z etravirinom (brez okrepljenih zaviralcev proteaze) je treba dati dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Dolutegravir se ne sme uporabljati z etravirinom brez sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja, darunavirja/ritonavirja ali lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih odpornih proti zaviralcem integraze (glejte v preglednici spodaj).
lopinavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
darunavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
efavirenz	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % efavirenz ↔ (retrospektivne kontrole)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je treba dati dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z efavirenzom. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan.

	(indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Pri odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze pridejo v poštev alternativne kombinacije, ki ne vključujejo efavirenza (glejte poglavje 4.4).
nevirapin	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; zaradi indukcije se pričakuje podobno zmanjšanje izpostavljenosti kot pri efavirenu)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je treba dati dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z nevirapinom. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Pri odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze pridejo v poštev alternativne kombinacije, ki ne vključujejo nevirapina (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % rilpivirin ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
tenofovir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % tenofovir ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Zaviralci proteaze</i>		
atazanavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % atazanavir ↔ (retrospektivne kontrole) (zaviranje encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Tivicay v kombinaciji z atazanavirjem ne sme uporabljati v odmerku, večjem od 30 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).
atazanavir/ritonavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % atazanavir ↔ ritonavir ↔ (zaviranje encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Tivicay v kombinaciji z atazanavirjem ne sme uporabljati v odmerku, večjem od 30 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).
tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je treba dati dvakrat na dan, kadar se daje skupaj s tipranavirjem/ritonavirjem. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Ob prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se je treba tej kombinaciji izogibati (glejte poglavje 4.4).

fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka pri odsotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ni potrebno. Če je odpornost na zdravila iz skupine zaviralcev integraze prisotna, je treba razmisliti o uporabi alternativne kombinacije, ki ne vključuje fosamprenavirja/ritonavirja.
darunavir/ritonavir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
lopinavir/ritonavir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Druga protivirusna zdravila		
daklatasvir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % daklatasvir ↔	Daklatasvir ni klinično pomembno spremenil koncentracije dolutegravirja v plazmi. Dolutegravir ni spremenil koncentracije daklatasvirja v plazmi. Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Druga zdravila		
<i>Zaviralci kalijevih kanalčkov</i>		
fampridin (znan tudi kot dalfampridin)	fampridin ↑	Sočasna uporaba z dolutegravirjem lahko potencialno povzroči napade zaradi povečane plazemske koncentracije fampridina preko zaviranja prenašalca OCT2; sočasna uporaba ni bila preučevana. Sočasna uporaba fampridina z dolutegravirjem je kontraindicirana.
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo s karbamazepinom je treba dati dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Če je mogoče, je treba pri bolnikih, odpornih proti zaviralcem integraze, uporabiti alternative karbamazepinu.
okskarbazepin fenitoin fenobarbital	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A), pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom).	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo s temi induktorji presnove je treba dati dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Če je mogoče, je treba pri bolnikih, odpornih proti zaviralcem integraze, uporabiti druge kombinacije, ki ne vključujejo teh induktorjev presnove.
<i>Azolni antimikotiki</i>		
ketokonazol flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Na podlagi podatkov o drugih zaviralcih CYP3A4 ni pričakovati opaznega povišanja.

Zdravila rastlinskega izvora		
šentjanževka	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A) , pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom).	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle med sočasno uporabo s šentjanževko je treba dati dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Če je mogoče, je treba pri bolnikih, odpornih proti zaviralcem integraze, uporabiti druge kombinacije, ki ne vključujejo šentjanževke.
Antacidi in dodatki		
antacid, ki vsebuje magnezij/aluminij	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	Antacid, ki vsebuje magnezij/aluminij, je treba vzeti s precejšnjim časovnim zamikom (minimalno 2 uri po ali 6 ur pred aplikacijo dolutegravirja).
Kalcijevi dodatki (jemanje na tešče)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	Če se jemlje skupaj s hrano, se lahko zdravilo Tivicay in dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, jemlje sočasno. Če se zdravilo Tivicay jemlje na tešče, je treba vzeti take dodatke vsaj 2 uri po jemanju zdravila Tivicay ali 6 ur pred tem. Navedena zmanjšanja izpostavljenosti dolutegravirju so bila opažena ob jemanju dolutegravirja in teh dodatkov na tešče. V stanju nahranjenosti so bile spremembe v izpostavljenosti po sočasnem jemanju dodatkov s kalcijem ali železom modificirane z učinkom hrane, kar je dalo podobno izpostavljenost kot ob jemanju dolutegravirja na tešče.
Železovi dodatki (jemanje na tešče)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	
Multivitaminski pripravki (ki vsebujejo kalcij, železo in magnezij) (jemanje na tešče)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	
Kortikosteroidi		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Antidiabetiki		
metformin	metformin ↑ Med sočasno uporabo s 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan: metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Med sočasno uporabo s 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet dvakrat na dan: metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba v primeru sočasne uporabe z dolutegravirjem razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, ker imajo bolniki z zmerno okvaro ledvic zaradi večje koncentracije metformina večje tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

<i>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</i>		
rifampicin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja za odrasle je treba dati dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z rifampicinom pri odsotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze. Pri pediatričnih bolnikih je treba na podlagi telesne mase določeni dnevni odmerek podvojiti, tako da ga namesto enkrat na dan uporabimo dvakrat na dan. Pri prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se je treba tej kombinaciji izogniti (glejte poglavje 4.4).
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in norgestromin (NGMN)	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir ni imel farmakodinamičnega učinka na luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH) in progesteron. Pri sočasni uporabi z dolutegravirjem prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.
<i>Analgetiki</i>		
metadon	dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Pri nobenem od obeh zdravil ni potrebno prilagajanje odmerka.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Tivicay se lahko uporablja med nosečnostjo, če je klinično potrebno.

Velika količina podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih izidov) ne kaže malformativne ali fetoneonatalne toksičnosti.

Dve veliki študiji spremljanja izida rojstev (več kot 14 000 izidov nosečnosti) v Botsvani (Tsepamo) in Eswatini ter drugi viri ne kažejo na povečano tveganje za okvare nevralne cevi po izpostavljenosti dolutegravirju.

Incidenca okvare nevralne cevi v splošni populaciji se giblje od 0,5 – 1 primer na 1000 živorojencev (0,05 – 0,1 %).

Podatki iz študije Tsepamo ne kažejo pomembne razlike v prevalenci okvare nevralne cevi (0,11 %) pri novorojenčkih, katerih matere so jemale dolutegravir ob spočetju (več kot 9400 izpostavljenosti), v

primerjavi s tistimi, ki so jemale protivirusni režim brez dolutegravirja ob spočetju (0,11 %), ali v primerjavi z ženskami brez HIV (0,07 %).

Podatki iz študije Eswatini kažejo enako prevalenco okvare nevralne cevi (0,08 %) pri novorojenčkih, katerih matere so jemale dolutegravir ob spočetju (več kot 4800 izpostavljenosti), kot pri novorojenčkih žensk brez HIV (0,08 %).

Preučevani podatki iz protiretrovirusnega registra nosečnosti (APR - Antiretroviral Pregnancy Registry) pri več kot 1000 nosečnostih z zdravljenjem z dolutegravirjem v prvem trimesečju ne kažejo na povečanje tveganja za hude prirojene napake, v primerjavi z osnovno stopnjo ali ženskami s HIV.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje pri živalih niso bili ugotovljeni negativni učinki na razvoj, vključno z okvarami nevralne cevi (glejte poglavje 5.3).

Dolutegravir pri ljudeh prehaja skozi placento. Pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV, je bila mediana koncentracija dolutegravirja v popkovini ploda približno 1,3-krat večja v primerjavi s koncentracijo v periferni plazmi pri materi.

O učinkih dolutegravirja na novorojenčke ni dovolj podatkov.

Dojenje

Dolutegravir se pri človeku v majhnih količinah izloča v materino mleko (dokazano je bilo mediano razmerje dolutegravirja v materinem mleku in materini plazmi 0,033). O učinkih dolutegravirja na novorojenčke/dojenčke ni zadostnih podatkov.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu dolutegravirja na moško ali žensko plodnost pri ljudeh. Raziskave na živalih kažejo, da dolutegravir ne vpliva na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z dolutegravirjem poročali o omotici. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov dolutegravirja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinek, ki je bil opažen pri posameznem bolniku, je bila preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hudo prizadetostjo jeter (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše opaženi neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, so bili: navzea (13 %), driska (18 %) in glavobol (13 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki bi lahko bili vsaj domnevno povezani z dolutegravirjem, so navedeni glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana	sideroblastična anemija ¹
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)
	občasni	sindrom imunske rekonstitucije (glejte poglavje 4.4) ²
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
	pogosti	nenormalne sanje
	pogosti	depresija
	pogosti	anksioznost
	občasni	panični napad
	občasni	samomorilne misli*, poskus samomora* *zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni
	redki	izvršen samomor* *zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	zelo pogosti	driska
	pogosti	bruhanje
	pogosti	napenjanje in vetrovi
	pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha
	pogosti	bolečine v trebuhu
	pogosti	nelagodje v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat-aminotransferaze (AST)
	občasni	hepatitis
	redki	akutna odpoved jeter, zvišane vrednosti bilirubina ³
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	pogosti	srbečica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	artralgija
	občasni	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK), povečanje telesne mase

¹ o reverzibilni sideroblastični anemiji so poročali pri režimih zdravljenja, ki vsebujejo dolutegravir. Prispevek dolutegravirja v teh primerih je nejasen.

² glejte Opis izbranih neželenih učinkov spodaj.

³ v kombinaciji z zvišanimi vrednostmi transaminaz.

Opis izbranih neželenih učinkov*Spremembe v izvidih laboratorijskih biokemijskih preiskav*

Zvišane vrednosti serumskega kreatinina so se pojavile v prvem tednu zdravljenja z dolutegravirjem in ostale nespremenjene skozi 48 tednov. Povprečni odklon od izhodiščne vrednosti 9,96 µmol/l je bil zabeležen po 48 tednih zdravljenja. Zvišane vrednosti kreatinina so bile pri različnih osnovnih shemah primerljive. Te spremembe niso klinično pomembne, saj ne odražajo spremembe v hitrosti glomerulne filtracije.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C

V študijah faze III so bolniki s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C smeli biti vključeni v raziskavo pod pogojem, da njihove izhodiščne vrednosti jetrnih testov niso presegle petkratne zgornje meje normale (ULN – upper limit of normal). Na splošno je bil varnostni profil pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali C, podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B ali C, čeprav so bile stopnje nepravilnosti AST in ALT v podskupini s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C v vseh terapevtskih skupinah višje. Zvišane biokemijske vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske reaktivacije, so ob začetku zdravljenja z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, sočasno okuženih tudi z virusom hepatitisa B in/ali C, posebej še pri tistih, pri katerih je bila terapija proti hepatitisu B ukinjena (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali oportunistične okužbe z rezidualnimi patogeni. Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni, kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis, vendar pa je čas do pojava teh dogodkov, ki ga navajajo v poročilih, precej različen, saj lahko pride do njih tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz potekajočih študij P1093 (ING112578) in ODYSSEY (201296) pri 172 dojenčkih, otrocih in mladostnikih (starih 4 tedne in več, do manj kot 18 let, ki tehtajo vsaj 3 kg), ki so prejeli priporočene odmerke disperzibilnih tablet ali filmsko obloženih tablet enkrat na dan, ni bilo nobenih dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so jih zabeležili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Trenutno je le malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri dolutegravirju.

Malo izkušenj z enkratnim višjim odmerkom (do 250 mg filmsko obloženih tablet pri zdravih osebah) ni razkrilo nobenih specifičnih simptomov ali znakov, razen tistih, naštetih med neželenimi učinki.

Nadaljnja obravnava mora biti v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo. Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju dolutegravirja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike zdraviti s podporno terapijo in jih po potrebi ustrezno spremljati. Ker se dolutegravir v veliki meri veže na plazemske proteine, se ga z dializo verjetno ne da bistveno odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AJ03

Mehanizem delovanja

Dolutegravir zavira integrazo HIV z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Farmakodinamični učinki

Protivirusno delovanje v celični kulturi

Pri različnih laboratorijskih sevih je bila IC_{50} dolutegravirja z uporabo PBMC 0,5 nM in z uporabo celic MT-4 od 0,7 do 2 nM. Podobne IC_{50} so opažali pri kliničnih izolatih, brez posebnih razlik med podvrstami; v panelu 24 izolatov HIV-1 podtipov A, B, C, D, E, F in G ter skupine O je bila povprečna IC_{50} 0,2 nM (razpon: od 0,02 do 2,14). Povprečna IC_{50} za 3 izolate HIV-2 je bila 0,18 nM (razpon: od 0,09 do 0,61).

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi protivirusnimi sredstvi

Pri testiranju dolutegravirja in drugih protivirusnih zdravil, kot so stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok in raltegravir, niso opazili nobenih antagonističnih učinkov *in vitro*. Poleg tega ni bilo opaziti antagonističnih učinkov za dolutegravir in adefovir, ribavirin ni imel opaznega vpliva na delovanje dolutegravirja.

Vpliv humanega seruma

V 100 % humanem serumu je bil povprečni zasuk proteinskega zavoja 75-kratno, zaradi česar je bil IC_{90} proteina 0,064 µg/ml.

Odpornost

Odpornost in vitro

Za preučevanje razvoja odpornosti *in vitro* se uporablja zaporedni prehod. Kadar se pri prehodu skozi 112 dni uporablja laboratorijski sev HIV-1 IIIB, se izbrane mutacije pojavljajo počasi, z substitucijami na mestih S153Y in F, kar ima za posledico maksimalno spremembo zavoja pri občutljivosti 4 (razpon 2-4). Te mutacije pri bolnikih, zdravljenih z dolutegravirjem, v kliničnih študijah niso bile izbrane. Pri uporabi seva NL432 so bile izbrane mutacije E92Q (tudi FC 3) in G193E (FC 3). Mutacija E92Q je bila izbrana pri bolnikih, ki so že bili odporni na raltegravir in so bili nato zdravljeni z dolutegravirjem (navedena kot sekundarna mutacija za dolutegravir).

Pri nadaljnjih preskušanjih selekcije z uporabo kliničnih izolatov podtipa B, so pri vseh petih izolatih opazili mutacijo R263K (po 20 tednih in naprej). Pri izolatih podtipa C (n=2) in A/G (n=2) je bila pri enem izolatu izbrana substitucija integraze R263K, pri dveh pa G118R. V kliničnem programu so pri dveh posameznih bolnikih s podtipom B in podtipom C, ki so že prejeli ART, ne pa tudi INI, poročali o R263K, vendar brez vpliva na občutljivost za dolutegravir *in vitro*. G118R zmanjša dovzetnost za dolutegravir pri točkovnih mutantih (FC 10), vendar ga niso opazili pri bolnikih, ki so prejeli dolutegravir v programu III. faze.

Primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ne vplivajo na dovzetnost dolutegravirja *in vitro* kot posamezne mutacije. Ko se mutacije, navedene kot sekundarne mutacije, povežane z zaviralci integraze (za raltegravir/elvitegravir), v poskusih s točkovnimi mutanti dodajo tem primarnim mutacijam, dovzetnost za dolutegravir ostaja še naprej nespremenjena (FC <2 proti virusu divjega tipa), razen v primeru mutacij Q148, kjer je opaziti FC 5 -10 ali več v kombinacijah z določenimi sekundarnimi mutacijami. Vpliv mutacij Q148 (H/R/K) je bil potrjen tudi v poskusih prehajanja s točkovnimi mutanti. V zaporednem prehodu s sevom NL432, začenši s točkovnimi mutanti, ki vključujejo N155H ali E92Q, ni bilo opaziti nadaljnje selekcije odpornosti (FC nespremenjen, okoli 1). Nasprotno pa so pri začetku z mutanti, ki so vključevali mutacijo Q148H (FC 1), opazili vrsto sekundarnih mutacij s posledičnim porastom vrednosti FC >10.

Klinično pomembna fenotipska izhodiščna vrednost (FC proti virusu divjega tipa) ni bila določena; boljši napovedni dejavnik izida je bila genotipska odpornost.

Dovzetnost za dolutegravir so ugotavljali z analizo 705 na raltegravir odpornih izolatov bolnikov, ki so že prejeli raltegravir. Dolutegravir ima ≤ 10 FC proti 94 % 705 kliničnih izolatov.

Odpornost in vivo

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + 2 NRTI v študijah faze IIb in faze III niso opazili odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ali NRTI (n=1118, spremljanje 48-96 tednov). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + lamivudin, v študijah GEMINI po 144 tednih (n = 716) niso opazili razvoja odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ali NRTI.

Pri bolnikih s predhodno neuspešnimi terapijami, ki pa še niso bili zdravljeni z zdravili iz skupine zaviralcev integraze (študija SAILING), so substitucije zaviralcev integras opazili pri 4/354 bolnikih (spremljanje 48 tednov), zdravljenih z dolutegravirjem v kombinaciji z osnovno shemo (BR), ki jo je izbral raziskovalec. Od teh štirih sta dve osebi imeli edinstveno substitucijo integraze R263K, z maksimalno vrednostjo FC 1,93, ena oseba je imela polimorfno substitucijo integraze V151V/I z maksimalno vrednostjo FC 0,92, ena oseba pa je imela že obstoječe mutacije integraze in se predpostavlja, da je predhodno že dobivala zdravila iz skupine zaviralcev integraze ali je bila preko prenosa okužena z virusom, odpornim na integrazo. Mutacija R263K je bila izbrana tudi *in vitro* (glejte zgoraj).

Pri odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze (študija VIKING-3) so pri 32 bolnikih s po protokolu opredeljeno virusno neodzivnostjo (PDVF) po 24 tednih in s parnimi genotipi (vsi so bili zdravljeni s 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet dvakrat na dan + optimizirano osnovno shemo) izbrali naslednje mutacije: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) in E157E/Q (n = 1). Z zdravljenjem povezana odpornost na integrazo se je značilno pojavila pri bolnikih, ki so že imeli mutacijo Q148 (izhodiščno ali preteklo). Petim dodatnim preiskovancem se je po protokolu opredeljena virusna neodzivnost pojavila od 24. do 48. tedna; 2 od teh 5 bolnikov sta imela mutacije, ki so se pojavile med zdravljenjem. Opažene med zdravljenjem nastale mutacije ali mešanice mutacij so bile L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Študija VIKING-4 je proučevala dolutegravir (ob optimiziranem osnovnem zdravljenju) pri preiskovancih s primarno genotipsko odpornostjo na zaviralce integraze (integraste inhibitors - *INI*) ob presejanju pri 30 preiskovancih. Opažene mutacije, ki so se pojavile med zdravljenjem, so bile skladne z mutacijami, opaženimi v študiji VIKING-3.

Pri pediatričnih bolnikih s predhodnimi neuspešnimi zdravljenji, ki še niso bili zdravljeni z zdravili iz skupine zaviralcev integraze, so pri 5/159 bolnikov, zdravljenih z dolutegravirjem v kombinaciji s shemo, ki jo je izbral raziskovalec, opazili substitucijo zaviralca integraze G118R. Izmed teh petih so imeli 4 sodelujoči dodatne substitucije, povezane z integrazo: L74M, E138E/K, E92E/Q in T66I. Za štiri od 5 sodelujočih z nastalo substitucijo G118R so bili na voljo fenotipski podatki. Kratnik spremembe za dolutegravir (v primerjavi z virusom divjega tipa) za te štiri sodelujoče je bil od 6 do 25.

Vpliv na elektrokardiogram

Pri odmerkih, ki presegajo klinični odmerek za približno trikrat, ni bilo opaziti pomembnih vplivov na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljeni bolniki

Učinkovitost dolutegravirja pri predhodno nezdravljenih osebah, okuženih z virusom HIV, temelji na analizi 96-tedenskih podatkov iz dveh randomiziranih, mednarodnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študij: SPRING-2 (ING113086) in SINGLE (ING114467). To potrjujejo 96-tedenski podatki odprte, randomizirane, z učinkovino kontrolirane študije FLAMINGO (ING114915) in dodatni podatki odprte faze študije SINGLE do 144. tedna. Učinkovitost dolutegravirja v kombinaciji z lamivudinom pri odraslih osebah temelji na 144-tedenskih podatkih o primarnih izidih iz dveh identičnih 148 tednov trajajočih

randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, neinferiornih študij GEMINI-1 (204861) in GEMINI-2 (205543).

V študiji SPRING-2 je bilo randomiziranih 822 odraslih, ki so prejeli najmanj en odmerek dolutegravirja 50 mg v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan ali raltegravirja (RAL) 400 mg dvakrat na dan, oboje sočasno z bodisi ABC/3TC ali TDF/FTC. Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 36 let, 14 % je bilo žensk, 15 % ne-belcev, 11 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 2 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C; te lastnosti so bile pri obeh terapevtskih skupinah podobne.

V študiji SINGLE je bilo randomiziranih 833 oseb, ki so prejeli najmanj en odmerek dolutegravirja 50 mg v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan z ustaljenim odmerkom abakavir-lamivudin (dolutegravir + ABC/3TC) ali ustaljenim odmerkom efavirenz-tenofovir-emetritabin (EFV/TDF/FTC). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 35 let, 16 % je bilo žensk, 32 % nebelcev, 7 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa C, 4 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C; te lastnosti so bile pri obeh terapevtskih skupinah podobne.

Primarni cilj in ostali rezultati po 48 tednih (vključno z rezultati po ključnih osnovnih spremenljivkah) študij SPRING-2 in SINGLE so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Odziv v študijah SPRING-2 in SINGLE po 48 tednih (»snapshot« algoritem, < 50 kopij/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg enkrat na dan + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg dvakrat na dan + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC enkrat na dan N = 414	EFV/TDF/FTC enkrat na dan N = 419
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Razlika v zdravljenju*	2,5 % (95 % IZ: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % IZ: 2,5 %, 12,3 %)	
Virološki neodziv†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml po izhodiščnih sospremenljivkah				
Izhodiščno virusno breme (kopij/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 %)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 do < 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				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
Spol				
moški	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
ženske	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Rasa				
belci	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
afroameričani/afriški staroselci/ostali	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Starost (leta)				
< 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 %)
Srednji odklon CD4 od izhodišča	230	230	246‡	187‡

* Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije.

† Vključuje osebe s spremembo klasifikacije osnovne sheme v nov razred ali po protokolu nedopustno spremembo BR ali spremembo zaradi neučinkovitosti pred 48. tednom (samo za SPRING-2), osebe, ki so odstopile pred 48. tednom zaradi pomanjkanja oz. izgube učinkovitosti ter osebe s ≥ 50 kopijami v 48-tedenskem oknu.

‡ Prilagojena srednja razlika v zdravljenju je bila statistično značilna ($p < 0,001$)

N/A Navedba smiselno ni potrebna

Po 48 tednih je bil dolutegravir v študiji SPRING-2 neinferioren raltegravirju, v študiji SINGLE pa je bila kombinacija dolutegravir + ABC/3TC superiorna kombinaciji efavirenz/TDF/FTC ($p = 0,003$), preglednica 5, zgoraj. V študiji SINGLE je bil mediani čas do supresije virusov krajši pri bolnikih, zdravljenih z dolutegravirjem (28 v primerjavi s 84 dnevi, $p < 0,0001$; vnaprej specificirana analiza s korekcijo za večkratne primerjave).

Rezultati po 96 tednih so se skladali z rezultati po 48 tednih. V študiji SPRING-2 je bil dolutegravir še vedno neinferioren raltegravirju (supresija virusov pri 81 % bolnikov v primerjavi s 76 %), mediana sprememba števila celic CD4 pa je bila 276 v primerjavi z 264 celic/mm³. V študiji SINGLE je bila kombinacija dolutegravir + ABC/3TC še vedno superiorna kombinaciji EFV/TDF/FTC (supresija virusov pri 80 % v primerjavi z 72 %, razlika med zdravljenjema 8,0 % (2,3, 13,8), $p = 0,006$, in prilagojeno povprečno spremembo števila celic CD4 je bila 325 v primerjavi z 281 celic/mm³. Po 144 tednih odprte faze študije SINGLE se je virološka supresija ohranila. Skupina, zdravljena s kombinacijo dolutegravir + ABC/3TC (71 %), je bila superiorna skupini, zdravljeni s kombinacijo EFV/TDF/FTC (63 %); razlika med zdravljenjema je bila 8,3 % (2,0; 14,6).

Študija FLAMINGO (ING114915) je bila odprta, randomizirana in z učinkovino kontrolirana študija. V njej je 484 bolnikov, okuženih s HIV-1, ki pred tem še niso dobivali protiretrovirusnega zdravljenja, dobivalo bodisi en odmerek 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan ($n = 242$) bodisi 800 mg/100 mg kombinacije darunavir/ritonavir (DRV/r) ($n = 242$), oba uporabljena ali z ABC/3TC ali TDF/FTC. Izhodiščna mediana starost bolnikov je bila 34 let, 15 % je bilo žensk, 28 % je bilo nebelcev, 10 % jih je imelo sookužbo s hepatitisom B in/ali C in 3 % jih je bilo v skupini C po CDC; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne. Virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopij/mL) je bila po 48 tednih v skupini z dolutegravirjem (90 %) superiorna v primerjavi s skupino z DRV/r (83 %). Korigirana razlika deležev je bila 7,1 % (95 % IZ: 0,9, 13,2; $p = 0,025$). Po 96 tednih je bila virološka supresija v skupini z dolutegravirjem (80 %) superiorna tisti v skupini z DRV/r (68 %) (korigirana razlika med zdravljenjema [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 %, 95 % IZ: [4,7; 20,2]).

V dveh identičnih, 148 tednov trajajočih, randomiziranih, dvojno slepih študijah GEMINI-1 (204861) in GEMINI-2 (205543) je bilo 1433 odraslih, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli antiretrovirusne terapije, randomiziranih na shemo z dvema učinkovinama, 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet in 300 mg lamivudina, enkrat dnevno ali na shemo s tremi učinkovinami, 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet enkrat dnevno s fiksno kombinacijo TDF/FTC. V raziskavo so bili vključeni preiskovanci s HIV-1 RNK v plazmi med 1000 kopij/mL in $\leq 500\,000$ kopij/mL. V združeni analizi je bila ob izhodišču mediana starost bolnikov 33 let, 15 % je bilo žensk, 32 % nebelcev, 6 % jih je bilo sočasno okuženih s hepatitisom C in 9 % jih je bilo v CDC stopnji 3. Približno ena tretjina bolnikov je bila okužena z ne-B podtipom HIV; te značilnosti so bile primerljive med zdravljenimi skupinami. Virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopij/mL) je bila v skupini, ki je prejela dolutegravir in lamivudin, neinferiorna v primerjavi s skupino, ki je prejela dolutegravir in TDF/FTC po 48 tednih, kot je prikazano v preglednici 6. Rezultati združene analize so bili v skladu z rezultati vsake posamezne študije, za katere je bil primarni cilj (razlika v deležu < 50 kopij/mL HIV-1 RNK v plazmi po 48 tednih glede na "snapshot" algoritem) dosežen. Prilagojena razlika je bila -2,6 % (95 % IZ: -6,7; 1,5) za GEMINI-1 in -0,7 % (95 % IZ: -4,3; 2,9) za GEMINI-2 s predhodno določeno mejo neinferiornosti 10 %.

Preglednica 6: Združeni podatki odziva v 48. tednu (< 50 kopij/ml, “snapshot” algoritem) v študijah GEMINI 1 + 2

	dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Vsi bolniki	655/716 (91)	669/717 (93)
	Prilagojena razlika -1,7 % (IZ 95-4,4, 1,1) ^a	
z izhodiščno HIV-1 RNK		
≤ 100.000 kopij/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 kopij/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
s CD4+		
≤ 200 celic/ mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 celic/ mm3	605/653 (93)	618/662 (93)
s HIV-1 podtipom		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
ne-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Virološki odboj po predhodno potrjeni supresiji do 48. tedna ^b	6 (< 1)	4 (< 1)
Povprečna razlika v številu CD4+ od izhodišča po 48 tednih, celic/mm3	224	217
^a Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije: HIV-1 RNK v plazmi (≤ 100.000 kopij/ml v primerjavi z > 100.000 kopij/ml) in število celic CD4+ (≤ 200 celic/mm3 v primerjavi z > 200 celic/mm3).		
^b Potrjene vrednosti HIV-1 RNK v plazmi na ≥ 200 kopij/ml po predhodno potrjeni supresiji na < 200 kopij/ml.		

Po 96 in 144 tednih v študijah GEMINI je bila spodnja meja 95 % intervala zaupanja za delež preiskovancev s HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (»snapshot«) z razliko v prilagojenem zdravljenju večja, kot za neinferiorno odstopanje -10 %, tako v individualnih študijah, kot tudi v združeni analizi, glejte Preglednico 7.

Preglednica 7: Virološki izidi (»snapshot« algoritem) v študijah GEMINI 1 + 2, združeni podatki v 96. in 144. tednu

	Združeni podatki v študijah GEMINI-1 in GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. teden		144. teden	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Razlika v zdravljenju[†] (95 % intervali zaupanja)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Virološka neodzivnost	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Razlogi</u>				
Podatki v oknu, ≥ 50 kopij/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Prenehanje, pomanjkanje učinkovitosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Prenehanje, drugi razlogi, ≥ 50 kopij/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Sprememba protivirusnega zdravljenja	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Brez viroloških podatkov v oknu v 96. tednu/ 144. tednu	11%	9%	15%	14%
<u>Razlogi</u>				
Prekinitev študije zaradi neželenih učinkov ali smrti	3%	3%	4%	4%
Prekinitev študije iz drugih razlogov	8%	5%	11%	9%
Izguba sledenja	3%	1%	3%	3%
Zavesten izstop	3%	2%	4%	3%
Deviacije v protokolu	1%	1%	2%	1%
Odločitev zdravnika	1%	<1%	2%	1%
Manjkajoči podatki v oknu, v študiji	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=dolutegravir * Rezultati združene analize so skladni z rezultati individualnih študij. † Na osnovi prilagoditve CMH-stratificirane analize za naslednje izhodiščne stratifikacijske dejavnike: Število HIV-1 RNK (≤ 100.000 c/ml proti > 100.000 c/ml) in CD4+ celic (≤ 200 celic/mm ³ proti > 200 celic/mm ³). Združena analiza tudi stratificirana po študiji. Ocenjeno z uporabo neinferiornega odstopanja za 10%. N = Število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja				

Povprečen porast števila CD4 + T-celic skozi 144. teden je bilo 302 celici/mm³ v skupini z dolutegravirjem in lamivudinom ter 300 celic/mm³ v skupini z dolutegravirjem in tenofovirjem/emtricitabinom.

Med zdravljenjem nastala odpornost pri predhodno nezdravljenih bolnikih z neuspešnim zdravljenjem

V skupini, v kateri je zdravljenje obsegalo dolutegravir, niso opazili med zdravljenjem nastale primarne odpornosti proti skupini integras ali NRTI, in sicer v študijah SPRING-2 in FLAMINGO do 96 tednov in v študiji SINGLE do 144 tednov zdravljenja. V primerjalnih skupinah prav tako ni bilo primerov med zdravljenjem nastale odpornosti pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo darunavir/r v študiji FLAMINGO. V študiji SPRING-2 zdravljenje ni bilo uspešno pri štirih bolnikih v skupini RAL zaradi pomembnih mutacij NRTI in pri enem zaradi odpornosti proti raltegravirju; v študiji SINGLE zdravljenje ni bilo uspešno pri šestih bolnikih v skupini z EFV/TDF/FTC zaradi mutacij, povezanih z odpornostjo proti NNRTI, pri enem pa se je pojavila pomembna mutacija NRTI. Po 144 tednih v študijah GEMINI-1 in GEMINI-2 niso opazili razvoja primarne odpornosti proti skupini integras ali NRTI niti pri dolutegravir + 3TC niti v primerjalnih študijah dolutegravir + TDF/FTC.

Bolniki z neuspešnim predhodnim zdravljenjem, ki niso bili izpostavljeni zdravilom iz skupine zaviralcev integraze

V mednarodni, multicentrični, dvojno slepi študiji SAILING (ING111762) je bilo 719 odraslih, okuženih z virusom HIV, ki so že prejeli protiretrovirusno terapijo (ART), randomiziranih v skupino, ki je prejela

50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan, ali v skupino, ki je prejela 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, raziskovalec pa je izbral osnovno shemo, sestavljeno iz do največ 2 učinkovin (vključno z vsaj eno polno aktivno učinkovino). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 43 let, 32 % je bilo žensk, 50 % nebelcev, 16 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 46 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C. Vsi bolniki so bili ob izhodišču odporni na vsaj dva razreda ART, 49 % raziskovancev pa je bilo odpornih na vsaj 3 razrede ART.

Rezultati po 48 tednih (vključno z rezultati po ključnih osnovnih spremenljivkah) študije SAILING so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8: Odziv v študiji SAILING po 48 tednih (»snapshot« algoritem, < 50 kopij/ml)

	Dolutegravir 50 mg enkrat na dan + BR N = 354§	RAL 400 mg dvakrat na dan + BR N = 361§
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	71 %	64 %
Prilagojena razlika v zdravljenju‡	7,4 % (95 % IZ: 0,7 %, 14,2 %)	
Virološki neodziv	20 %	28 %
po izhodiščnih sopspremenljivkah		
Izhodiščna obremenitev z virusom (kopije/ml)		
≤ 50.000 kopij/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50.000 kopij/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
od 50 do < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
od 200 do < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (73 %)
Osnovna shema		
Ocena genotipske občutljivosti* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Ocena genotipske občutljivosti * = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Uporaba DRV v osnovni shemi		
Brez uporabe DRV	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
Uporaba DRV s primarnimi mutacijami PI	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
Uporaba DRV brez primarnih mutacij PI	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
Spol		
moški	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
ženske	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Rasa		
belci	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
afroameričani/afriški staroselci/ostali	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Starost (leta)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Podvrsta virusa HIV		
podtip B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
podtip C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
drugo†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Srednja vrednost CD4+ T-celic (celic/mm ³)	162	153
‡ Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije.		
§ 4 osebe so bile izključene iz analize učinkovitosti zaradi celovitosti podatkov na enem študijskem mestu.		
*Ocena genotipske občutljivosti (GSS) je bila opredeljena kot skupno število ART in BR za katere je virusni izolat osebe ob izhodišču pokazal dovzetnost na podlagi testov genotipske odpornosti.		

†Drugi podtipi so vključevali: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), vse druge < 10.

V študiji SAILING je bila po 48 tednih v skupini, ki je prejela zdravilo Tivicay (71 %), virološka supresija (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) statistično superiorna glede na skupino, ki je prejela raltegravir (64 %) ($p = 0,03$).

V skupini, ki je prejela zdravilo Tivicay, je bilo statistično manj oseb, pri katerih je bila terapija neuspešna zaradi med zdravljenjem nastale odpornosti na zaviralce integraze (4/354, 1 %), kot v skupini, ki je prejela raltegravir (17/361, 5 %) ($p = 0,003$) (za podrobnosti glejte poglavje »Odpornost in vivo« zgoraj).

Bolniki s predhodnim neuspešnim zdravljenjem, ki je vključevalo zaviralec integraze (in odpornost na zdravila iz skupine zaviralcev integraze)

V multicentrični, odprti študiji VIKING-3 (ING112574) je ena skupina odraslih, okuženih z virusom HIV-1, ki so že prejeli ART in so bili brez virološkega odziva ter so bili bodisi takrat ali v preteklosti odporni na raltegravir in/ali elvitegravir, prejela 50 mg zdravila Tivicay filmsko obložene tablete dvakrat na dan, ob trenutno neuspešni osnovni shemi 7 dni, vendar ob optimiziranem osnovnem zdravljenju z ART od 8. dneva dalje. V študijo je bilo vključenih 183 bolnikov, 133 z odpornostjo na INI ob presejanju in 50 z zgolj anamnestičnimi podatki o odpornosti (brez odpornosti ob presejanju). Raltegravir/elvitegravir je bil del trenutno neuspešne sheme pri 98/183 bolnikih (del predhodnih neuspešnih terapij pri ostalih). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 48 let, 23 % je bilo žensk, 29 % nebelcev, 20 % jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C. Mediana izhodiščna vrednost CD4+ je bila 140 celic/mm³, mediana trajanja predhodnega zdravljenja z ART je bilo 14 let, 56 % pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C. Ob izhodišču so raziskovanci kazali odpornost na več razredov ART. Pomembne mutacije je imelo 79 % na ≥ 2 NRTI, 75 % na ≥ 1 NNRTI in 71 % na ≥ 2 PI; 62 % pa je imelo ne-R5 virus.

Srednja vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti HIV RNK na 8. dan (primarni cilj) je bila $-1.4 \log_{10}$ kopij/ml (95 % IZ - 1.3 – $-1.5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Odziv je bil povezan z osnovnim potekom mutacije INI, kot je prikazano v preglednici 9.

Preglednica 9: Virološki odziv (8. dan) po 7 dneh funkcionalne monoterapije pri bolnikih z RAL/EVG kot delom trenutne neuspešne sheme, VIKING-3

Izhodiščni parametri	dolutegravir 50 mg dvakrat na dan N = 88*		
	n	Srednja vrednost (SD) plazemske HIV-1 RNK $\log_{10}$ kopij/ml	Mediana
Iz IN izhajajoča mutacijska skupina ob izhodišču z nadaljevanjem RAL/EVG			
Druga primarna mutacija razen Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+ 1 sekundarna mutacija ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 sekundarne mutacije ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*Od 98 na RAL/EVG v okviru trenutno neuspešne sheme zdravljenja jih je 88 imelo zaznavne primarne mutacije INI ob izhodišču in izid HIV-1 RNK v plazmi 8. dan za ovrednotenje			
^a Vključuje primarne mutacije odpornosti na IN - N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Sekundarne mutacije od G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Pri bolnikih brez primarne mutacije ob izhodišču (N = 60) (tj. RAL/EVG ni del trenutne neuspešne terapije) je bilo zmanjšanje virusnega bremena na 8. dan $1,63 \log_{10}$.

Po fazi funkcionalne monoterapije so imele osebe možnost ponovne optimizacije njihove osnovne sheme, kadar je bilo to mogoče. Celotni delež odziva v 24 tednih zdravljenja, 69 % (126/183), se je na splošno ohranil do 48. tedna in 116/183 (63 %) bolnikov je imelo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (ITT-E, »snapshot« algoritem). Z izključenimi bolniki, ki so končali zdravljenje zaradi neučinkovitosti ali so imeli večje kršitve protokola (nepravilno odmerjanje dolutegravirja, sočasno jemanje prepovedanih zdravil), "populacija z virološkim odzivom (VO)", sta bila ustrezna deleža odziva 75 % (120/161, 24. teden) in 69 % (111/160, 48. teden).

Odziv je bil manjši, kadar je bila ob izhodišču prisotna mutacija Q148, še posebej ob prisotnosti ≥ 2 sekundarnih mutacij (preglednica 10). Skupna ocena dovzetnosti (OSS) optimizirane osnovne sheme (OBR) ni bila povezana z odzivom po 24., niti po 48. tednih.

Preglednica 10: Odziv glede na izhodiščno odpornost, VIKING-3. populacija VO (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, »snapshot« algoritem)

	24. teden (N = 161)					48. teden (N = 160)
Izvedena/izpeljana mutacijska skupina IN	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Skupaj	Skupaj
Ni primarne mutacije IN ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Druga primarna mutacija razen Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundarna mutacija ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundarni mutaciji ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Samo retrospektivni ali fenotipski podatki o odpornosti na INI ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: skupaj genotipska in fenotipska odpornost (ocena po Monogram Biosciences Net)						

Srednja sprememba vrednosti CD4 + T celic od izhodiščne vrednosti glede na dobljene podatke študije VIKING-3 je bila 61 celic/mm³ po 24. tednih in 110 celic/mm³ po 48. tednih.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji VIKING-4 (ING116529) je bilo 30 odraslih, okuženih z virusom HIV-1, ki so že prejeli ART in so imeli ob presejanju primarno genotipsko odpornost na INI, randomiziranih v skupini, ki sta prejela 7 dni, poleg neuspešne sheme zdravljenja, bodisi 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet dvakrat na dan bodisi placebo, čemur je sledila odprta faza, v kateri so vse osebe prejemale dolutegravir. Izhodiščno je bila mediana starost bolnikov 49 let, 20 % je bilo žensk, 58 % nebelcev in 23 % je imelo sočasno okužbo s hepatitisom B in/ali C. Mediana izhodiščna vrednost CD4+ je bila 160 celic/mm³, mediano trajanje predhodnega antiretrovirusnega zdravljenja je bilo 13 let in 63 % je bilo v razredu C po CDC. Preiskovanci so imeli izhodiščno odpornost proti več skupinam antiretrovirusnih zdravil: 80 % je imelo ≥ 2 NRTI, 73 % ≥ 1 NNRTI in 67 % ≥ 2 PI večji mutaciji; 83 % jih je imelo virus ne-R5. Šestnajst od 30 preiskovancev (53 %) je imelo izhodiščno virus Q148. Končni cilj na 8. dan je pokazal, da je bilo zdravljenje s 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet dvakrat na dan boljše od placeba; prilagojena srednja razlika od izhodišča v plazemski HIV-1 RNK je bila -1,2 log₁₀ kopij/ml (95 % IZ -1,5 -0,8 log₁₀ kopij/ml, p < 0,001). Odgovori na 8. dan v tej s placebom kontrolirani študiji so bili popolnoma skladni s tistimi v študiji VIKING-3 (nekontrolirani s placebom), vključno z izhodiščnimi kategorijami odpornosti na integrato. Po 48 tednih je imelo 12/30 (40 %) preiskovancev HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (ITT-E, algoritem Snapshot).

V kombinirani analizi študij VIKING-3 in VIKING-4 (n = 186, populacija z VO) je bil delež preiskovancev s HIV RNK < 50 kopij/ml v 48. tednu 123/186 (66 %). Delež preiskovancev s HIV RNK < 50 kopij/ml je bil 96/126 (76 %) za tiste brez mutacij Q148, 22/41 (54 %) za tiste s Q148+1 in 5/19 (26 %) za tiste s Q148+ ≥ 2 sekundarnimi mutacijama.

Pediatrična populacija

V potekajoči 48-tedenski multicentrični, odprti študiji (P1093/ING112578) faze I/II so ocenjevali farmakokinetične parametre, varnost, prenašanje in učinkovitost dolutegravirja po odmerjanju enkrat na dan v kombiniranih terapevtskih shemah pri s HIV-1 okuženih dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih ≥ 4 tedne do < 18 let; večina jih je predhodno že prejela zdravljenje.

Rezultati učinkovitosti (preglednica 11) vključujejo sodelujoče, ki so enkrat na dan prejeli priporočene odmerke bodisi filmsko obloženih tablet ali disperzibilnih tablet.

Preglednica 11: Protivirusna in imunološka aktivnost skozi 24. in 48. teden pri pediatričnih bolnikih

	24. teden N = 75		48. teden N = 66	
	n/N	% (95 % IZ)	n/N	% (95 % IZ)
Delež sodelujočih s HIV RNK < 50 kopij/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Delež sodelujočih s HIV RNK < 400 kopij/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediana (n)	(Q1, Q3)	Mediana (n)	(Q1, Q3)
Sprememba števila celic CD4 ⁺ od izhodišča (celic/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Sprememba odstotka celic CD4 ⁺ od izhodišča	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = Prvi oziroma tretji kvartil.				
^a Rezultati < 200 kopij/ml HIV-1 RNK testiranja z uporabo LLOD 200 kopij/ml so bili v tej analizi cenzurirani na > 50 kopij/ml.				
^b V analizi je bil uporabljen Snapshot algoritem.				

Pri sodelujočih, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, jih je 5 od 36 pridobilo substitucijo zaviralca integraze G118R. Izmed teh petih so imeli 4 sodelujoči dodatne substitucije, povezane z integrazo: L74M, E138E/K, E92E/Q in T66I. Za štiri od 5 sodelujočih z nastalo substitucijo G118R so bili na voljo fenotipski podatki. Kratnik spremembe za dolutegravir (v primerjavi z virusom divjega tipa) za te štiri sodelujoče je bil od 6 do 25.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tivicay pri pediatrični populaciji bolnikov, starih od 4 tednov do manj kot 6 let, okuženih z virusom HIV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Podatki o uporabi kombinacije dolutegravirja in lamivudina kot sheme z dvema učinkovinama pri pediatričnih bolnikih niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika dolutegravirja je podobna pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV. Farmakokinetična variabilnost dolutegravirja je majhna do zmerna. V študijah I. faze pri zdravih preiskovancih je bil interindividualni CVb% AUC in C_{max} med študijami od ~ 20 do 40 % in C_{τ} od 30 do 65 %. Interindividualna farmakokinetična variabilnost dolutegravirja je bila pri preiskovancih, okuženih s HIV, večja kot pri zdravih. Intraindividualna variabilnost (CVw%) je manjša kot interindividualna variabilnost.

Disperzibilne tablete in filmsko obložene tablete nimajo enake biološke uporabnosti. Relativna biološka uporabnost disperzibilnih tablet je približno 1,6-krat večja v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami. Torej bo imel 30 mg odmerek dolutegravirja, apliciran v obliki šestih 5 mg disperzibilnih tablet, enako izpostavljenost kot 50 mg dolutegravirja, apliciranega v obliki filmsko obloženih tablet. Podobno bo 25 mg

odmerek dolutegravirja, apliciran v obliki petih 5 mg disperzibilnih tablet, dal izpostavljenost, primerljivo 40 mg odmerku dolutegravirja, apliciranem kot štiri 10 mg filmsko obložene tablete.

Absorpcija

Dolutegravir se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri uporabi filmsko obloženih tablet ali disperzibilnih tablet je srednji T_{max} od 1 do 3 ure po odmerku.

Hrana poveča obseg in upočasni hitrost absorpcije dolutegravirja. Biološka uporabnost dolutegravirja je odvisna od sestave obroka: malo masten, zmerno masten oziroma zelo masten obrok poveča $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegravirja za 33 %, 41 % oziroma 66 % ter poveča C_{max} za 46 %, 52 % oziroma 67 %, T_{max} pa podaljša na 3, 4 oziroma 5 ur (z 2 ur po uporabi na tešče) za filmsko obložene tablete. Ta povečanja so lahko klinično pomembna pri odpornosti na določena zdravila iz skupine zaviralcev integraze. Zaradi tega se pri bolnikih z okužbo HIV in odpornostjo na zdravila iz skupine zaviralcev integraze priporoča jemanje zdravila Tivicay skupaj s hrano (glejte poglavje 4.2). Za disperzibilne tablete niso izvedli uradnih študij vpliva hrane. Vendar na podlagi razpoložljivih podatkov za disperzibilne tablete ni pričakovati večjega učinka hrane kot za filmsko obložene tablete.

Absolutna biološka uporabnost dolutegravirja ni ugotovljena.

Porazdelitev

Na podlagi podatkov *in vitro* je dolutegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve pri bolnikih, okuženih s HIV, je na podlagi populacijske farmakokinetične analize od 17 do 20 l. Vezava dolutegravirja na plazemske beljakovine ni odvisna od njegove koncentracije. Celotno razmerje koncentracije z zdravilom povezane radioaktivnosti v krvi in plazmi je povprečno med 0,441 in 0,535; to kaže na minimalno povezanost radioaktivnosti s celičnimi elementi krvi. Delež nevezanega dolutegravirja v plazmi se poveča v primeru nizke koncentracije albumina v serumu (< 35 g/l), kakršna je opazna pri osebah z zmerno okvaro jeter.

Dolutegravir je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF – cerebrospinal fluid). Pri 13 predhodno še nezdravljenih preiskovancih, ki so prejeli stabilno shemo dolutegravirja in abakavirja/lamivudina, je bila povprečna koncentracija dolutegravirja v cerebrospinalni tekočini 18 ng/ml (to je primerljivo z nevezano koncentracijo v plazmi ter presega IC_{50}).

Dolutegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu. AUC v cervikovaginalni tekočini, tkivu materničnega vratu in nožničnem tkivu je bila od 6 do 10 % ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. AUC v semenu je bila 7 % in v tkivu danke 17 % ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Dolutegravir se presnavlja predvsem preko glukuronidacije z UGT1A1 in v majhni meri s CYP3A. Dolutegravir je prevladujoča snov, ki kroži v plazmi; izločanje nespremenjene učinkovine preko ledvic je majhno (< 1 % odmerka). Triinpetdeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ta količina ali pa samo njen del neabsorbirana učinkovina ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane izhodna spojina. Dvaintrideset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, bodisi v obliki dolutegravirjevega glukuronida (18,9 % celotnega odmerka), metabolita N-dealkilacije (3,6 % celotnega odmerka) in metabolita, ki nastane z oksidacijo na benzilnem ogljiku (3,0 % celotnega odmerka).

Interakcije med zdravili

In vitro dolutegravir ni pokazal neposrednega ali šibkega zaviralnega učinka ($IC_{50} > 50 \mu M$) na encime citokrom P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfat glukuronozil transferazo (UGT)1A1 ali UGT2B7, ali na prenašalce Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1,

OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ali MRP4. Dolutegravir ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4 *in vitro*. Na podlagi teh podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalci (glejte poglavje 4.5).

In vitro dolutegravir ni bil substrat za humani OATP 1B1, OATP 1B3 ali OCT 1.

Izločanje

Končni razpolovni čas dolutegravirja je ~14 ur. Navidezni peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih, okuženih s HIV, je na podlagi populacijske farmakokinetične analize približno 1 l/uro.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost farmakokinetike dolutegravirja je odvisna od odmerka in oblike. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet je bila farmakokinetika dolutegravirja na splošno nelinearna; pri plazemski izpostavljenosti od 2 do 100 mg je bilo povečanje manj kot sorazmerno odmerku, toda povečanje izpostavljenosti dolutegravirju ob povečanju odmerka s 25 mg na 50 mg v obliki filmsko obloženih tablet je po vsem sodeč sorazmerno odmerku. Pri 50 mg filmsko obloženih tabletah dvakrat na dan se je izpostavljenost v 24 urah v primerjavi s 50 mg filmsko obloženimi tabletami enkrat na dan približno podvojila.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V randomiziranem preskušanju razpona odmerkov je bilo pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, ki so prejeli monoterapijo z dolutegravirjem (ING111521), dokazano hitro in od odmerka odvisno protivirusno delovanje; povprečno zmanjšanje HIV-1 RNK je bilo pri odmerku 50 mg filmsko obloženih tablet 11. dan $2,5 \log_{10}$. To protivirusno delovanje se je v skupini, ki je prejela 50 mg filmsko obložene tablete, ohranilo od 3 do 4 dni po zadnjem odmerku.

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje z uporabo skupnih podatkov kliničnih študij pri bolnikih, odpornih na zaviralce integraze, kaže, da lahko povečanje odmerka s 50 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan na 100 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan poveča učinkovitost dolutegravirja pri bolnikih z odpornostjo proti zaviralcem integraze in omejenimi možnostmi zdravljenja zaradi napredovale odpornosti proti več skupinam. Napovedano povečanje deleža odzivnih (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) v 24. tednu je bilo približno 4-18 % pri preiskovancih s Q148 + ≥ 2 sekundarnima mutacijama G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Čeprav ti simulirani rezultati niso bili potrjeni v kliničnih preskušanjih, ta visoki odmerek morda lahko pride v poštev v prisotnosti Q148 + ≥ 2 sekundarnih mutacij G140A/C/S, E138A/K/T, L74I pri bolnikih, ki imajo v celoti omejene možnosti zdravljenja zaradi napredovale odpornosti proti več skupinam. O varnosti in učinkovitosti odmerka 100 mg filmsko obloženih tablet dvakrat na dan ni kliničnih podatkov. Sočasno zdravljenje z atazanavirjem izrazito poveča izpostavljenost dolutegravirju in se ga v kombinaciji s tem visokim odmerkom ne sme uporabljati, ker varnost posledične izpostavljenosti dolutegravirju ni ugotovljena.

Posebne populacije bolnikov

Otroci

Farmakokinetiko disperzibilnih in filmsko obloženih tablet dolutegravirja, apliciranega enkrat na dan, pri s HIV-1 okuženih dojenčkov, otrocih in mladostnikih, starih ≥ 4 tedne do < 18 let so ocenjevali v dveh potekajočih študijah (P1093/ING112578 in ODYSSEY/201296). Simulirane plazemske izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih enkrat na dan glede na telesno maso so povzete v preglednici 12.

Preglednica 12: Povzetek simuliranih farmakokinetičnih parametrov dolutegravirja pri odmerkih enkrat na dan glede na telesno maso pri pediatričnih preiskovancih, okuženih s HIV-1

Telesna masa (kg)	Farmacevtska oblika dolutegravirja ^a	Odmerek enkrat na dan (mg)	Farmakokinetični parameter geometrična sredina (90 % IZ)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 do < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 do < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 do < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 do < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 do < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (112; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 do < 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 do < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 do < 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)
Cilj: geometrična sredina				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT = disperzibilna tableta FCT = filmsko obložena tableta (<i>film-coated tablet</i>) d. Bološka uporabnost DT dolutegravirja je ~1,6-krat večja kot FCT dolutegravirja. e. v starosti < 6 mesecev f. v starosti ≥ 6 mesecev					

Simulirane plazemske izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri alternativnih odmerkih dvakrat na dan glede na telesno maso so povzete v preglednici 13. V nasprotju z odmerjanjem enkrat na dan, simulirani podatki za odmerjanje dvakrat na dan niso bili potrjeni v kliničnih raziskavah.

Preglednica 13: Povzetek simuliranih farmakokinetičnih parametrov dolutegravirja pri alternativnih odmerkih dvakrat na dan glede na telesno maso pri pediatričnih preiskovancih, okuženih s HIV-1

Telesna masa (kg)	Farmacevtska oblika dolutegravirja ^a	Odmerek dvakrat na dan (mg)	Farmakokinetični parameter geometrična sredina (90 % IZ)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg·h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 do < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 do < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 do < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 do < 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 do < 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 do < 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 do < 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 = disperzibilne tablete FCT = filmsko oložene tablete a. Bološka uporabnost DT dolutegravirja je ~1,6-krat večja kot FCT dolutegravirja. b. v starosti < 6 mesecev c. v starosti ≥ 6 mesecev					

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza dolutegravirja na podlagi podatkov odraslih, okuženih s HIV-1, je pokazala, da starost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju.

Farmakokinetičnih podatkov o dolutegravirju pri osebah, starejših od 65 let, je malo.

Okvara ledvic

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja dolutegravirja. Študijo farmakokinetike enkratnega 50 mg odmerka filmsko obloženih tablet dolutegravirja so izvedli pri

preiskovancih s hudo okvaro ledvic ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) in je bila primerljiva z zdravimi kontrolnimi osebami. Pri osebah s hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost dolutegravirju zmanjšana za približno 40 %. Mehanizem tega zmanjšanja ni pojasnjen. Menijo, da bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Tivicay ni raziskano pri bolnikih na dializi.

Okvara jeter

Dolutegravir se presnavlja in izloča predvsem z jetri. Osem preiskovancev z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) in 8 usklajenih zdravih odraslih primerjalnih oseb, je prejelo enkratni odmerek 50 mg dolutegravirja v obliki filmsko obloženih tablet. Med tem, ko je bila skupna koncentracija dolutegravirja v plazmi podobna, so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter opazili 1,5 – 2-kratno povečanje izpostavljenosti nevezanemu dolutegravirju. Menijo, da bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko zdravila Tivicay niso raziskali.

Polimorfizmi encimov za presnovo zdravil

Ni dokazov, da bi pogosti polimorfizmi encimov v presnovi zdravil klinično pomembno spremenili farmakokinetiko dolutegravirja. V metaanalizi farmakogenomskih vzorcev iz kliničnih študij zdravih preiskovancev so imele osebe z genotipi UGT1A1 ($n = 7$), ki povzročajo počasno presnovo dolutegravirja, 32 % manjši očistek dolutegravirja in 46 % večjo AUC kot osebe z genotipi, ki so povezani z normalno presnovo z UGT1A1 ($n = 41$).

Spol

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov študij faze IIb in III pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost dolutegravirju.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov študij faze IIb in III pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost dolutegravirju. Farmakokinetika dolutegravirja po enkratnem peroralnem odmerku je bila pri japonskih preiskovancih podobna parametrom pri zahodnih (ZDA) preiskovancih.

Sočasna okužba s hepatitisom B ali C

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sočasna okužba z virusom hepatitisa C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju. Podatkov o sočasni okužbi s hepatitisom B je malo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolutegravir v *in vitro* testih na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikrojedrnem preizkusu pri glodalcih *in vivo* ni bil mutagen ali klastogen. Dolutegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil kancerogen.

Dolutegravir pri podganah v odmerkih do 1000 mg/kg/dan ni vplival na plodnost samcev ali samic; odmerek 1000 mg/kg/dan je bil največji testirani odmerek (24-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo dvakrat na dan, na podlagi AUC).

V študijah reproduktivne toksičnosti na živalih je bilo dokazano, da dolutegravir prehaja skozi placento.

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dne gestacije ni povzročila toksičnih učinkov pri samicah materah, razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (27-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo dvakrat na dan, na podlagi AUC). V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah so opažali zmanjšanje telesne mase razvijajočih se mladičev v obdobju dojenja med uporabo odmerka, toksičnega za samice-matere (približno 27-kratna izpostavljenost pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka).

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih kunčjih samicah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dne gestacije ni povzročila razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (0,40-kratnik klinične

izpostavljenosti pri človeku med uporabo dvakrat na dan na podlagi AUC). Pri kuncih so toksične učinke pri samicah materah (zmanjšano uživanje hrane, nezadostno izločanje/brez izločanja blata/urina, zavrto pridobivanje telesne mase) opazili pri 1000 mg/kg (0,40-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo dvakrat na dan na podlagi AUC).

V študiji juvenilne toksičnosti pri podganah je smrt dveh mladičev pred odstavitvijo povzročila uporaba dolutegravirja v odmerku 75 mg/kg/dan. Med obdobjem uporabe zdravila pred odstavitvijo se je povprečno povečanje telesne mase v tej skupini zmanjšalo in zmanjšanje se je ohranilo med celotno študijo pri samicah med obdobjem po odstavitvi. Sistemska izpostavljenost dolutegravirju je bila pri tem odmerku (na podlagi AUC) ~17- do 20-krat večja kot je pri človeku ob priporočeni pediatrični izpostavljenosti. Pri mladih živalih v primerjavi z odraslimi niso ugotovili novih tarčnih organov. Pri NOAEL odmerku 2 mg/kg/dan so bile vrednosti AUC pri mladih podganah 13. dan po rojstvu ~3 do 6-krat večje kot pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo od 3 do < 10 kg (v starosti 4 tedne do > 6 mesecev).

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki dolutegravirja so ocenili v študijah toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov pri podganah (do 26 tednov) in opicah (do 38 tednov). Primarni učinek dolutegravirja je bil pri podganah in opicah gastrointestinalna intoleranca ali draženje, in sicer z odmerki, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost približno 21- oziroma 0,82-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri človeku med uporabo dvakrat na dan na podlagi AUC. Gastrointestinalna intoleranca (GI) velja za posledico lokalne uporabe učinkovine, zato sta enoti mg/kg ali mg/m² ustrezni determinanti varnostnega kritja za ta toksični učinek. GI se je pri opicah pojavila pri 15-kratniku ustreznega odmerka (v mg/kg) pri človeku (glede na človeka z maso 50 kg) ter pri 5-kratniku ustreznega odmerka (v mg/m²) pri človeku za klinični odmerek dvakrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev karboksimetilškrob
koloidni silicijev dioksid in mikrokristalna celuloza
krospovidon
natrijev stearilfumarat
kalcijev sulfat dihidrat
sukraloza
okus jagodne kreme

Obloga tablete

titanov dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebniki iz HDPE (polietilena visoke gostote) zaprti z za otroke varnimi polipropilenskimi pokrovčki z navojem, zapečateni s polietilensko folijo s pomočjo toplotne indukcije. Vsebniki vsebujejo 60 disperzibilnih tablet in sušilno sredstvo.

Pakiranju sta priložena odmerni lonček in brizga za peroralno uporabo. Oba sta narejena iz polipropilena in imata odmerne oznake. Bat brizge je narejen iz HDPE.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natančna navodila za uporabo za raztapljanje tablete so na voljo v navodilu za uporabo (glejte Navodila za uporabo po korakih).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/892/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 21. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Filmsko obložene tablete:

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

ALI

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

5 mg disperzibilne tablete:

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjšanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 10 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

tivicay 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VSEBNIKU 10 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Tivicay 10 mg tablete
dolutegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 25 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tivicay 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI	
NALEPKA NA VSEBNIKU 25 mg filmsko obložene tablete	
1. IME ZDRAVILA	
Tivicay 25 mg tablete dolutegravir	
2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN	
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).	
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI	
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA	
30 filmsko obloženih tablet 90 filmsko obloženih tablet	
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA	
Pred uporabo preberite priloženo navodilo! peroralna uporaba	
6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK	
Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!	
7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA	
8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA	
EXP	
9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE	
10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI	
11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM	

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI	
ŠKATLA 50 mg filmsko obložene tablete	
1. IME ZDRAVILA	
Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete dolutegravir	
2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN	
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).	
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI	
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA	
30 filmsko obloženih tablet 90 filmsko obloženih tablet	
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA	
Pred uporabo preberite priloženo navodilo! peroralna uporaba	
6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK	
Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!	
7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA	
8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA	
EXP	
9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE	
10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI	
11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM	

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tivicay 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VSEBNIKU 50 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Tivicay 50 mg tablete
dolutegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 5 mg disperzibilne tablete****1. IME ZDRAVILA**

Tivicay 5 mg disperzibilne tablete
dolutegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje dolutegravir v obliki natrijeve soli, ki ustreza 5 mg dolutegravirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 disperzibilnih tablet

Pakiranje vsebuje odmerni lonček in brizgo za peroralno uporabo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/892/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

tivicay 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VSEBNIKU 5 mg disperzibilne tablete****1. IME ZDRAVILA**

Tivicay 5 mg disperzibilne tablete
dolutegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje dolutegravir v obliki natrijeve soli, ki ustreza 5 mg dolutegravirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Vsebnik shranjujte tesno zaprt.
Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

ViiV Healthcare BV

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/892/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete

Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete

dolutegravir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas (ali za vašega otroka, če je bolnik on) pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam (ali vašemu otroku, če je bolnik on) osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tivicay in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tivicay
3. Kako jemati zdravilo Tivicay
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tivicay
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tivicay in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tivicay vsebuje učinkovino dolutegravir. Dolutegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci integraze (INIs – integrase inhibitors)*.

Zdravilo Tivicay se uporablja za zdravljenje **okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti)** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih vsaj 6 let ali več, ki tehtajo vsaj 14 kg.

Zdravilo Tivicay ne ozdravi okužbe z virusom HIV, ampak zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Posledica tega je, da se poveča tudi število celic CD4 v krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembna pomoč telesu v boju proti okužbi.

Na zdravljenje z zdravilom Tivicay se vsi ne odzivajo enako. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Tivicay se vedno uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (*kombinirano zdravljenje*).

Za obvladovanje okužbe s HIV in preprečevanje poslabšanja bolezni morate nadaljevati z jemanjem vseh vaših zdravil, razen če vam zdravnik ne naroči, da katerega prenehate jemati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tivicay

Ne jemljite zdravila Tivicay:

- če ste (ali če je vaš otrok, če je bolnik on) alergični na dolutegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
 - če jemljete (ali vaš otrok jemlje) drugo zdravilo, ki se imenuje fampridin (znan tudi kot dalfampridin; uporablja se za zdravljenje multiple skleroze).
- Če menite, da kar koli od navedenega velja za vas (ali vašega otroka), povejte svojemu zdravniku.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se pojavijo druge zdravstvene težave, ki so lahko resne. Med temi so:

- simptomi okužb in vnetij
- bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med tem, ko jemljete (ali vaš otrok jemlje, če je bolnik on) zdravilo Tivicay.

→ **Preberite informacije v poglavju 4 tega navodila.**

Otroci

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 6 let, ki tehtajo manj kot 14 kg ali so okuženi z virusom HIV, ki je odporen na druga zdravila, podobna zdravilu Tivicay. Uporaba zdravila Tivicay filmsko obložene tablete pri otrocih, mlajših od 6 let ali s telesno maso manj kot 14 kg, še ni raziskana.

Otroci morajo **upoštevati načrtovane obiske zdravnika** (za več informacij glejte »Uporaba pri otrocih in mladostnikih« v poglavju 3).

Druga zdravila in zdravilo Tivicay

Obvestite zdravnika, če jemljete (ali vaš otrok jemlje), ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Tivicay z naslednjimi zdravili:

- fampridin (znan tudi kot dalfampridin), ki se uporablja za zdravljenje **multiple skleroze**.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Tivicay ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo neželeni učinki. Zdravilo Tivicay lahko vpliva tudi na delovanje drugih zdravil.

Povejte zdravniku, če jemljete (ali če vaš otrok jemlje) katero od zdravil z naslednjega seznama:

- metformin, za zdravljenje **sladkorne bolezni**
- zdravila, imenovana **antacidi**, za zdravljenje **prebavnih motenj** in **zgage**. V 6 urah pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida** (glejte tudi poglavje 3).
- dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij. **Če jemljete zdravilo Tivicay skupaj s hrano**, lahko jemljete dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, sočasno z zdravilom Tivicay. **Če zdravila Tivicay ne jemljete skupaj s hrano, ne vzemite dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij v obdobju 6 ur pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem** (glejte tudi poglavje 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin ali tipranavir/ritonavir, za zdravljenje **okužb z virusom HIV**
- rifampicin, za zdravljenje tuberkuloze (TBC) in drugih **bakterijskih okužb**
- fenitoin in fenobarbital za zdravljenje **epilepsije**
- okskarbazepin in karbamazepin, za zdravljenje **epilepsije** ali **bipolarne motnje**
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zeliščni pripravek za zdravljenje **depresije**

→ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete (ali če vaš otrok jemlje) kar koli od navedenega. Zdravnik se lahko odloči, da vam prilagodi odmerek ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

→ **Posvetujte se z zdravnikom** o tveganjih in koristih jemanja zdravila Tivicay.

Če ste zanosili ali načrtujete zanositev, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo ponovno ocenil vaše zdravljenje. Brez posvetovanja z zdravnikom ne prenehajte jemati zdravila Tivicay, ker to lahko škoduje vam in vašemu nerojenemu otroku.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Majhna količina sestavin zdravila Tivicay lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tivicay vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

→ **Ne vozite ali upravljajte strojev**, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

Zdravilo Tivicay vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Tivicay

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Običajni odmerek** je 50 mg **enkrat na dan**.
- Če jemljete **nekatera druga zdravila**, je odmerek 50 mg **dvakrat na dan**.
- **Za zdravljenje HIV, ki je odporen** na druga zdravila, podobna zdravilu Tivicay, je običajni odmerek 50 mg **dvakrat na dan**.

Zdravnik bo presodil o pravilnem odmerku zdravila Tivicay za vas.

Tableto (tablete) pogoltnite z nekaj tekočine.

Zdravilo Tivicay se lahko vzame **s hrano ali brez nje**. Kadar pa se zdravilo Tivicay jemlje dvakrat na dan, vam bo zdravnik morda svetoval, da ga vzemite med jedjo.

Zdravilo Tivicay je na voljo tudi v obliki **disperzibilnih tablet**. Filmsko obložene tablete in disperzibilne tablete niso enake, zato **ne smete prehajati** med filmsko obloženimi tabletami in disperzibilnimi tabletami ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

- **Odmerek** zdravila Tivicay **za otroke** je treba prilagoditi s staranjem oziroma pridobivanjem telesne mase.
→ Zato je pomembno, da otroci **upoštevajo načrtovane obiske zdravnika**.
- Otroci in mladostniki, ki tehtajo vsaj 20 kg, lahko jemljejo odmerek za odrasle, 50 mg enkrat na dan ali 25 mg dvakrat na dan. Zdravnik bo presodil, kako naj se jemlje zdravilo Tivicay.
- Za otroke v starosti med 6 in 12 let bo zdravnik določil ustrezen odmerek zdravila Tivicay glede na telesno maso vašega otroka.
- Za zmanjšanje tveganja za zadušitev otroci **ne smejo pogoltniti več kot ene tablete naenkrat**.
- Zdravilo Tivicay se **ne sme** uporabljati pri otrocih in mladostnikih z **okužbo HIV, ki je odporna** na druga zdravila, podobna zdravilu Tivicay.

Antacidi

Antacidi, ki se uporabljajo za zdravljenje **prebavnih motenj** in **zgage**, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Tivicay v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

V 6 urah pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida**. Druga zdravila za zmanjševanje kisline, kot so ranitidin in omeprazol, se lahko jemljejo sočasno z zdravilom Tivicay.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju zdravil za zmanjševanje kisline skupaj z zdravilom Tivicay.

Dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij

Dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Tivicay v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

Če jemljete zdravilo Tivicay skupaj s hrano, lahko vzamete dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij sočasno z zdravilom Tivicay. **Če zdravila Tivicay ne jemljete skupaj s hrano, dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, ne vzemite v obdobju 6 ur pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem.**

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, skupaj z zdravilom Tivicay.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tivicay, kot bi smeli

Če ste (vi ali vaš otrok) vzeli preveč tablet zdravila Tivicay, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.** Po možnosti jima pokažite ovojnino zdravila Tivicay.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tivicay

Če ste (vi ali vaš otrok) pozabili na odmerek, ga vzemite, kakor hitro se spomnite. Če pa je čas do naslednjega odmerka do 4 ure, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nadaljujte z zdravljenjem tako, kot prej.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Tivicay, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Jemljite zdravilo Tivicay tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z jemanjem, razen če vam tega ne priporoča zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo Tivicay, se te pojavljajo le občasno. Znaki vključujejo:

- izpuščaj
- zvišano telesno temperaturo (*vročina*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- oteklino, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih

→ **Nemudoma obiščite zdravnika.** Zdravnik se lahko odloči, da pri vas opravi teste za pregled jeter, ledvic ali krvi in vam naroči, da prenehate z jemanjem zdravila Tivicay.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov**:

- glavobol
- driska
- slabost s siljenjem na bruhanje (*navzea*)

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10 bolnikov**:

- izpuščaj
- srbenje (*pruritus*)
- slabost (*bruhanje*)
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- nelagodje v želodcu
- povečanje telesne mase

- nespečnost
- omotica
- nenormalne sanje
- depresija (občutki globoke žalosti in nevrednosti)
- tesnoba
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- vetrovi (*napihnenost*)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov
- zvišane vrednosti encimov, ki nastajajo v mišicah (*kreatin fosfokinaza*)

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100 bolnikov**:

- vnetje jeter (*hepatitis*)
- poskus samomora*
- samomorilne misli*
- panični napad
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah

**zlasti pri bolnikih, ki so že imeli probleme z depresijo ali duševnim zdravjem*

Redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo **pri največ 1 od 1000 bolnikov**:

- odpoved jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic ali nenavadno temen urin)
- zvišane vrednosti bilirubina (test delovanja jeter) v krvi
- samomor (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem).

→ **Takoj obvestite svojega zdravnika**, če imate kakršne koli težave z duševnim zdravjem (glejte tudi druge težave z duševnim zdravjem zgoraj).

Neznana pogostnost

Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

- stanje, kjer rdeče krvne celice ne nastajajo pravilno (*sideroblastična anemija*).

Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslabilen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije hujša okužba (*oportunistične okužbe*). Takšne okužbe lahko potekajo »tiho« in jih oslabileni imunski sistem pred začetkom zdravljenja ne zazna. Ko se začne zdravljenje, se imunski sistem okrepi, tako da se telo začne boriti proti okužbam, kar lahko privede do simptomov okužbe ali vnetja. Simptomi običajno vključujejo **zvišano telesno temperaturo** in še katerega od naslednjih:

- glavobol
- bolečine v trebuhu
- oteženo dihanje

V redkih primerih, ko se imunski sistem okrepi, lahko ta napade tudi zdrava telesna tkiva (*avtoimune bolezni*). Simptomi avtoimunih bolezni se lahko pojavijo mnogo mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Simptomi lahko vključujejo:

- palpitacije (hiter ali nepravilen srčni utrip) ali tremor
- hiperaktivnost (pretiran nemir in gibanje)
- oslabelost, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu

Če se pri vas (ali pri vašem otroku) pojavijo simptomi okužbe in vnetja ali če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov:

→ **Takoj obvestite svojega zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pri nekaterih osebah, ki jemljejo kombinacijo zdravil za HIV, se lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tej bolezni deli kostnega tkiva odmrejo zaradi zmanjšane prekrvitve kosti. Verjetnost za pojav te bolezni je večja pri posameznikih:

- ki jemljejo kombinirano terapijo dalj časa,
- ki obenem jemljejo protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- ki pijejo alkohol,
- ki imajo zelo oslabljen imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno maso.

Znaki osteonekroze so:

- okorelost sklepov
- trganje in bolečine v sklepih (posebej v kolku, kolenu ali rami)
- oteženo gibanje

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ se posvetujte z zdravnikom.

Učinki na telesno maso ter koncentracijo lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je deloma povezano s povrnjenim zdravjem in načinom življenja, včasih pa s samimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravnik vas bo testiral glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tivicay

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznake »EXP«.

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Tivicay 25 mg in 50 mg filmsko obložene tablete

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih navodil.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tivicay

- Učinkovina je dolutegravir. Ena tableta vsebuje 10 mg, 25 mg ali 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).
- Druge sestavine so manitol (E421), mikrokristalna celuloza, povidon, natrijev karboksimetilškrob, natrijev stearil fumarat, poli(vinil alkohol) (delno hidroliziran), titanov dioksid (E171), makrogol, smukec in za 25 mg ter 50 mg tablete, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Tivicay in vsebina pakiranja

Tivicay 10 mg filmsko obložene tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako 'SV 572' na eni in '10' na drugi strani. Vsebnik vsebuje sušilno sredstvo za zmanjšanje vlage. Potem, ko vsebnik odprete, pustite sušilno sredstvo v njem in ga ne odstranjujte.

Tivicay 25 mg filmsko obložene tablete so blede rumene, okrogle, bikonveksne tablete z oznako 'SV 572' na eni in '25' na drugi strani.

Tivicay 50 mg filmsko obložene tablete so rumene, okrogle, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'SV 572' na eni in '50' na drugi strani.

Filmsko obložene tablete so na voljo v vsebnikih, ki vsebujejo po 30 ali 90 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Španija
ALI
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Poljska.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Tivicay 5 mg disperzibilne tablete dolutegravir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas (ali za vašega otroka, če je bolnik on) pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam (ali vašemu otroku, če je bolnik on) osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite, katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tivicay in za kaj ga uporabljamo
 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tivicay
 3. Kako jemati zdravilo Tivicay
 4. Možni neželeni učinki
 5. Shranjevanje zdravila Tivicay
 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
- Priložena so tudi navodila za uporabo po korakih.

1. Kaj je zdravilo Tivicay in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tivicay vsebuje učinkovino dolutegravir. Dolutegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci integraze (INIs – integrase inhibitors)*.

Zdravilo Tivicay se uporablja za zdravljenje **okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti)** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 4 tednov, ki tehtajo vsaj 3 kg.

Zdravilo Tivicay ne ozdravi okužbe z virusom HIV, ampak zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Posledica tega je, da se poveča tudi število celic CD4 v krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembna pomoč telesu v boju proti okužbi.

Na zdravljenje z zdravilom Tivicay se vsi ne odzivajo enako. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

Zdravilo Tivicay se vedno uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (*kombinirano zdravljenje*).

Za obvladovanje okužbe s HIV in preprečevanje poslabšanja bolezni morate nadaljevati z jemanjem vseh vaših zdravil, razen če vam zdravnik ne naroči, da katerega prenehate jemati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tivicay

Ne jemljite zdravila Tivicay:

- če ste (ali če je vaš otrok, če je bolnik on) alergični na dolutegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete (ali če vaš otrok jemlje) drugo zdravilo, ki se imenuje fampridin (znan tudi kot dalfampridin; uporablja se za zdravljenje multiple skleroze).

→ Če menite, da kar koli od navedenega velja za vas (ali vašega otroka), povejte svojemu zdravniku.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se pojavijo druge zdravstvene težave, ki so lahko resne. Med temi so:

- simptomi okužb in vnetij
- bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med tem, ko jemljete (ali vaš otrok jemlje, če je bolnik on) zdravilo Tivicay.

→ **Preberite informacije v poglavju 4 tega navodila.**

Otroci

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 4 tednov, ki tehtajo manj kot 3 kg ali so okuženi z virusom HIV, ki je odporen na druga zdravila, podobna zdravilu Tivicay. Uporaba zdravila Tivicay disperzibilne tablete pri otrocih, mlajših od 4 tednov ali s telesno maso manj kot 3 kg, še ni raziskana.

Otroci morajo **upoštevati načrtovane obiske zdravnika** (za več informacij glejte »Otroci in mladostniki« v poglavju 3).

Druga zdravila in zdravilo Tivicay

Obvestite zdravnika, če jemljete (ali vaš otrok jemlje), ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Tivicay z naslednjim zdravilom:

- fampridin (znan tudi kot dalfampridin), ki se uporablja za zdravljenje **multiple skleroze**.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Tivicay ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo neželeni učinki. Zdravilo Tivicay lahko vpliva tudi na delovanje drugih zdravil.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete (ali če vaš otrok jemlje) katero od zdravil z naslednjega seznama:

- metformin, za zdravljenje **sladkorne bolezni**
- zdravila, imenovana **antacidi**, za zdravljenje **prebavnih motenj in zgage**. V 6 urah pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida** (glejte tudi poglavje 3).
- dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij. **Če jemljete zdravilo Tivicay skupaj s hrano**, lahko jemljete dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, sočasno z zdravilom Tivicay. **Če zdravila Tivicay ne jemljete skupaj s hrano, ne vzemite dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij v obdobju 6 ur pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem** (glejte tudi poglavje 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin ali tipranavir/ritonavir, za zdravljenje **okužb z virusom HIV**
- rifampicin, za zdravljenje tuberkuloze (TBC) in drugih **bakterijskih okužb**
- fenitoin in fenobarbital, za zdravljenje **epilepsije**
- okskarbazepin in karbamazepin, za zdravljenje **epilepsije** ali **bipolarne motnje**
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zeliščni pripravek za zdravljenje **depresije**

→ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete (ali če vaš otrok jemlje) kar koli od navedenega. Zdravnik se lahko odloči, da vam prilagodi odmere ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

→ **Posvetujte se z zdravnikom** o tveganjih in koristih jemanja zdravila Tivicay.

Če ste zanosili ali načrtujete zanositev, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo ponovno ocenil vaše zdravljenje. Brez posvetovanja z zdravnikom ne prenehajte jemati zdravila Tivicay, ker to lahko škoduje vam in vašemu nerojenemu otroku.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Majhna količina sestavin zdravila Tivicay lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tivicay vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

→ **Ne vozite ali upravljajte strojev**, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

Zdravilo Tivicay vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

3. Kako jemati zdravilo Tivicay

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

- **Običajni odmerek za odrasle je 30 mg** (uporabljen kot šest 5 mg disperzibilnih tablet) **enkrat na dan**.
- Če jemljete **nekatera druga zdravila**, je odmerek 30 mg (uporabljen kot šest 5 mg disperzibilnih tablet) **dvakrat na dan**.
- **Za zdravljenje HIV, ki je odporen** na druga zdravila, podobna zdravilu Tivicay, je običajni odmerek 30 mg (uporabljen kot šest 5 mg disperzibilnih tablet), **dvakrat na dan**.

Zdravnik bo presodil o pravilnem odmerku zdravila Tivicay za vas.

Otroci in mladostniki

- **Odmerek** zdravila Tivicay **za otroke** je treba prilagoditi s staranjem oziroma pridobivanjem telesne mase.
→ Zato je pomembno, da otroci **upoštevajo načrtovane obiske zdravnika**.
- Otroci in mladostniki, ki tehtajo vsaj 20 kg, lahko jemljejo odmerek za odrasle, 30 mg enkrat na dan ali 15 mg dvakrat na dan. Zdravnik bo presodil, kako naj se jemlje zdravilo Tivicay.
- Za otroke, stare vsaj 4 tedne in ki tehtajo med 3 in 20 kg, bo zdravnik določil ustrezen odmerek zdravila Tivicay glede na telesno maso in starost vašega otroka.
- Če otroci tablete jemljejo tako, da jih cele pogoltnejo z vodo, **ne smejo pogoltniti več kot ene tablete naenkrat**, da se zmanjša tveganje za zadušitev.
- Zdravilo Tivicay se **ne** sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih z **okužbo HIV, ki je odporna** na druga zdravila, podobna zdravilu Tivicay.

Kako jemati disperzibilne tablete

- Disperzibilne tablete se lahko raztopi v pitni vodi, ali pogoltne cele s pitno vodo. Pri raztapljanju je količina vode odvisna od števila predpisanih tablet. Tablete morajo biti popolnoma raztopljene pred zaužitjem.
Glejte ločena navodila za uporabo glede načina raztapljanja in aplikacije tablet z uporabo odmernega lončka in brizge za peroralno uporabo, ki sta priložena temu pakiranju.
- **Ne žvečite**, lomite ali drobite tablet.
- Zdravilo Tivicay se lahko vzame **s hrano ali brez nje**. Kadar pa se zdravilo Tivicay jemlje dvakrat na dan, vam bo zdravnik morda svetoval, da ga vzemite med jedjo.

Zdravilo Tivicay je na voljo tudi v obliki **filmsko obloženih tablet**. Filmsko obložene tablete in disperzibilne tablete niso enake, zato **ne smete prehajati** med filmsko obloženimi tabletami in disperzibilnimi tabletami ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Antacidi

Antacidi, ki se uporabljajo za zdravljenje **prebavnih motenj** in **zgage**, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Tivicay v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

V 6 urah pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida**. Druga zdravila za zmanjševanje kisline, kot so ranitidin in omeprazol, se lahko jemljejo sočasno z zdravilom Tivicay.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju zdravil za zmanjševanje kisline skupaj z zdravilom Tivicay.

Dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij

Dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Tivicay v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

Če jemljete zdravilo Tivicay skupaj s hrano, lahko vzamete dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, sočasno z zdravilom Tivicay. **Če zdravila Tivicay ne jemljete skupaj s hrano, dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, ne vzemite** v obdobju 6 ur pred jemanjem zdravila Tivicay ali vsaj 2 uri po tem.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, skupaj z zdravilom Tivicay.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tivicay, kot bi smeli

Če ste (vi ali vaš otrok) vzeli preveč tablet zdravila Tivicay, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Po možnosti jima pokažite ovojnino zdravila Tivicay.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tivicay

Če ste (vi ali vaš otrok) pozabili na odmerek, ga vzemite, kakor hitro se spomnite. Če pa je čas do naslednjega odmerka do 4 ure, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nadaljujte z zdravljenjem tako, kot prej.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Tivicay, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Jemljite zdravilo Tivicay tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z jemanjem, razen če vam tega ne priporoča zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo Tivicay, se te pojavljajo le občasno. Znaki vključujejo:

- izpuščaj
- zvišano telesno temperaturo (*vročina*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- oteklino, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih

→ **Nemudoma obiščite zdravnika**. Zdravnik se lahko odloči, da pri vas opravi teste za pregled jeter, ledvic ali krvi in vam naroči, da prenehate z jemanjem zdravila Tivicay.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- glavobol
- driska
- slabost s siljenjem na bruhanje (*navzea*)

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10 bolnikov**:

- izpuščaj
- srbenje (*pruritus*)
- slabost (*bruhanje*)
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- nelagodje v želodcu
- povečanje telesne mase
- nespečnost
- omotica
- nenormalne sanje
- depresija (občutki globoke žalosti in nevrednosti)
- tesnoba
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- vetrovi (*napihjenost*)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov
- zvišane vrednosti encimov, ki nastajajo v mišicah (*kreatin fosfokinaza*)

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100 bolnikov**:

- vnetje jeter (*hepatitis*)
- poskus samomora*
- samomorilne misli*
- panični napad
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah

**zlasti pri bolnikih, ki so že imeli probleme z depresijo ali duševnim zdravjem*

Redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo **pri največ 1 od 1000 bolnikov**:

- odpoved jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic ali nenavadno temen urin)
- zvišane vrednosti bilirubina (test delovanja jeter) v krvi
- samomor (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem).

→**Takoj obvestite svojega zdravnika**, če imate kakršne koli težave z duševnim zdravjem (glejte tudi druge težave z duševnim zdravjem zgoraj).

Neznana pogostnost

Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

stanje, kjer rdeče krvne celice ne nastajajo pravilno (*sideroblastična anemija*).

Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslabilen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije hujša okužba (*oportunistične okužbe*). Takšne okužbe lahko potekajo »tiho« in jih oslabljeni imunski sistem pred začetkom zdravljenja ne zazna. Ko se začne zdravljenje, se imunski sistem okrepi, tako da se telo začne boriti proti okužbam, kar lahko privede do simptomov okužbe ali vnetja. Simptomi običajno vključujejo **zvišano telesno temperaturo** in še katerega od naslednjih:

- glavobol
- bolečine v trebuhu
- oteženo dihanje

V redkih primerih, ko se imunski sistem okrepi, lahko ta napade tudi zdrava telesna tkiva (*avtoimune bolezni*). Simptomi avtoimunih bolezni se lahko pojavijo mnogo mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Simptomi lahko vključujejo:

- palpitacije (hiter ali nepravilen srčni utrip) ali tremor
- hiperaktivnost (pretiran nemir in gibanje)
- oslabelost, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu

Če se pri vas (ali pri vašem otroku) pojavijo simptomi okužbe in vnetja ali če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov:

→ **Takoj obvestite svojega zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pri nekaterih osebah, ki jemljejo kombinacijo zdravil za HIV, se lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tej bolezni deli kostnega tkiva odmrejo zaradi zmanjšane prekrvitve kosti. Verjetnost za pojav te bolezni je večja pri posameznikih:

- ki jemljejo kombinirano terapijo dalj časa,
- ki obenem jemljejo protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- ki pijejo alkohol,
- ki imajo zelo oslabiljen imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno maso.

Znaki osteonekroze so:

- okorelost sklepov
- trganje in bolečine v sklepih (posebej v kolku, kolenu ali rami)
- oteženo gibanje

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ **se posvetujte z zdravnikom.**

Učinki na telesno maso ter koncentracijo lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je deloma povezano s povrnjenim zdravjem in načinom življenja, včasih pa s samimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravnik vas bo testiral glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tivicay

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznake »EXP«.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Sušilno sredstvo ni primerno za uživanje. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tivicay

Učinkovina je dolutegravir. Ena tableta vsebuje 5 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli).

Druge sestavine so manitol (E421), mikrokristalna celuloza, povidon, natrijev karboksimetilškrob, koloidni silicijev dioksid in mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev stearil fumarat, kalcijev sulfat dihidrat, sukraloza, okus jagodne kreme, titanov dioksid (E171), hipromeloza and makrogol.

Izgled zdravila Tivicay in vsebina pakiranja

Tivicay 5 mg disperzibilne tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako 'SV H7S' na eni in '5' na drugi strani. Vsebnik vsebuje sušilno sredstvo za zmanjševanje vlage. Potem, ko vsebnik odprete, pustite sušilno sredstvo v njem in ga ne odstranjajte.

Disperzibilne tablete so na voljo v vsebnikih, ki vsebujejo 60 tablet.

Pakiranju sta priložena odmerni lonček in brizga za peroralno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo po korakih

Pred dajanjem odmerka zdravila preberite ta navodila za uporabo.

Sledite korakom, za pripravo uporabite čisto pitno vodo in dajte odmerek dojenčku ali otroku, ki ne more pogoltniti tablet.

Pomembne informacije

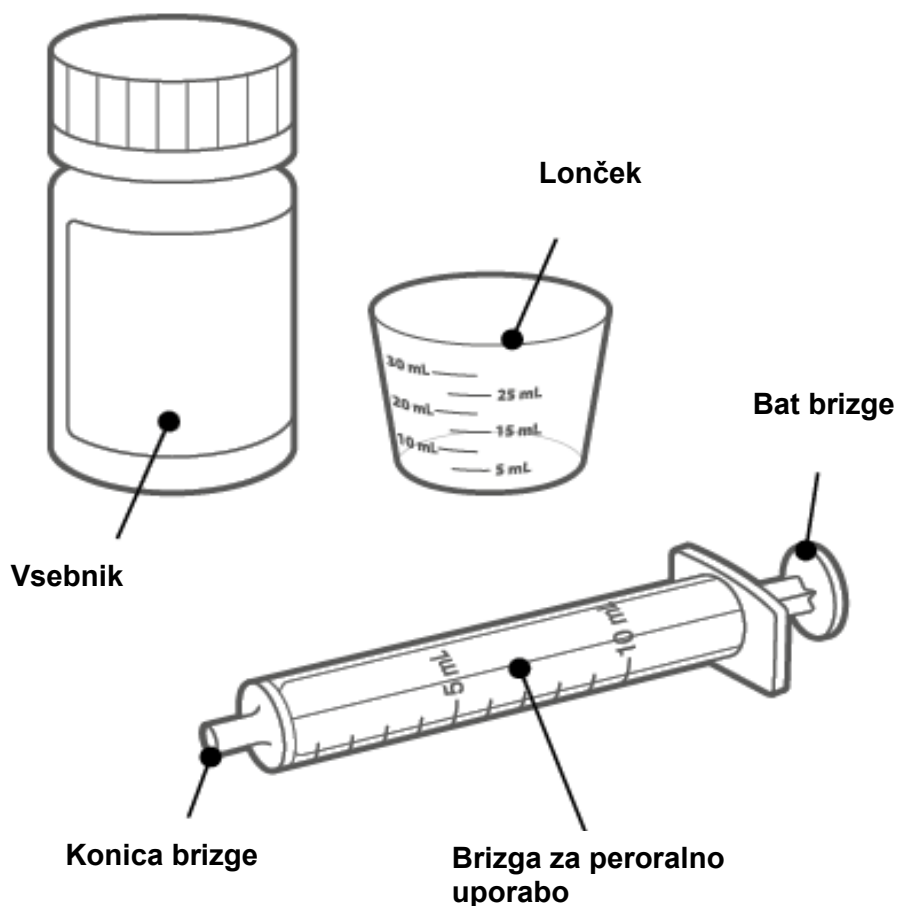
Vedno dajajte to zdravilo natančno tako, kot vam je naročil zdravnik. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Ne žvečite, lomite ali drobite tablet.

Če pozabite dati odmerek zdravila, ga dajte takoj ko se spomnite. Če pa je čas do naslednjega odmerka manj kot 4 ure, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nadaljujte z zdravljenjem tako, kot prej. Ne dajati 2 odmerkov naenkrat oziroma ne dajati večjega odmerka, kot ga je predpisal zdravnik.

Če ste dali preveč zdravila, takoj poiščite nujno medicinsko pomoč.

Če vaš otrok lahko in raje pogoltne tablete, lahko naslednje korake preskočite.



Vaše pakiranje vsebuje:

- Vsebnik s 60 tabletami.
- Komplet za odmerjanje:
 - **Lonček:** uporabite ga za pripravo in dajanje zdravila **otrokom**.
 - **Brizga za peroralno uporabo:** uporabite jo za dajanje zdravila **dojenčkom**.

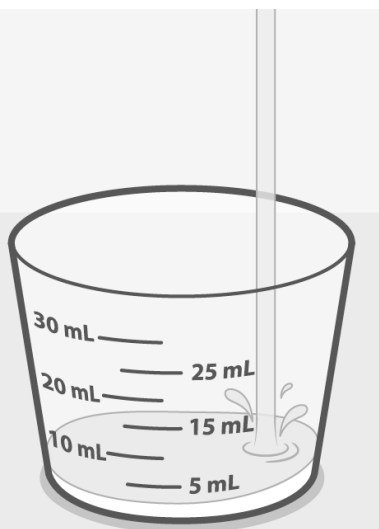
Potrebovali boste tudi

- Čisto pitno vodo.

Priprava

1. Nalijte vodo

Smernice za količino vode						
Število tablet	1	2	3	4	5	6
Volumen vode	5 ml			10 ml		



- Nalijte čisto pitno vodo v lonček.
Smernice za količino vode zgoraj kažejo količino vode, ki je potrebna za predpisani odmerek.

Uporabite le pitno vodo.

Ne uporabite katere koli druge pijače ali hrane za pripravo odmerka.

2. Pripravite zdravilo



- Predpisano število tablet dajte v vodo.
- 1 do 2 minuti nežno vrtite lonček, da se tablete raztopijo. Zdravilo bo postalo motno. Pazite, da ne polijete zdravila.
- Preverite, da je zdravilo pripravljeno. Če so prisotni delčki tablet, vrtite lonček, dokler ne izginejo.

Če polijete zdravilo, počistite razlitje.

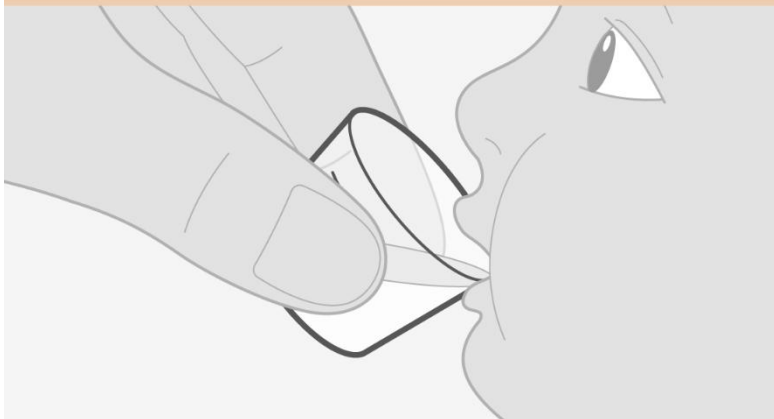
Preostanek pripravljenega zdravila zavržite in pripravite nov odmerek.

Odmerek zdravila morate dati v 30 minutah od priprave odmerka. Če je minilo več kot 30 minut, odmerek zavržite in pripravite nov odmerek zdravila.

Dajanje zdravila

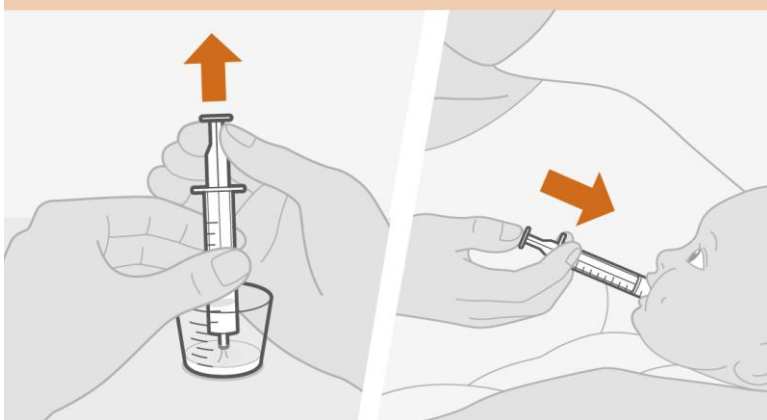
3. Dajte zdravilo

Dajanje zdravila otroku.



- Poskrbite, da bo otrok v pokončnem položaju. Dajte pripravljeno zdravilo otroku.
- Dodajte še 5 ml pitne vode v lonček, zavrtite lonček in ga dajte otroku.
- Če ostane kaj zdravila, ponovite postopek, da bo otrok zagotovo dobil celoten odmerek.

Dajanje zdravila dojenčku

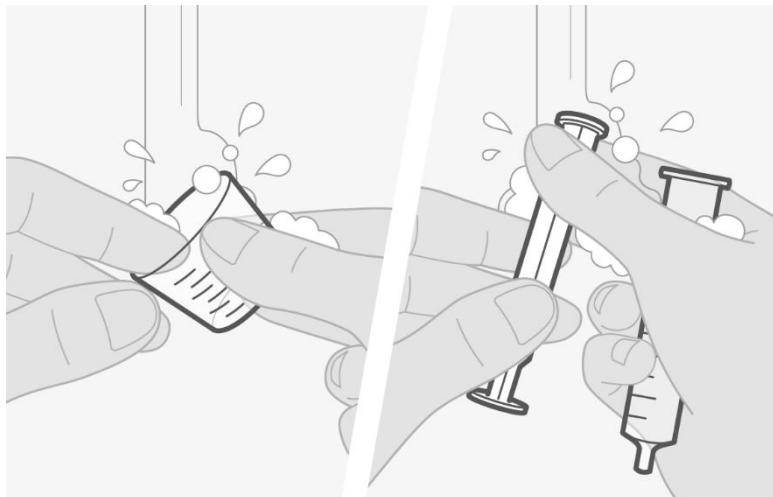


- Postavite konico brizge za peroralno uporabo v pripravljeno raztopino zdravila in povlecite vso količino zdravila v brizgo za peroralno uporabo, tako da povlečete bat brizge.
- Usmerite konico brizge za peroralno uporabo proti notranjosti dojenčkovega lica. Nežno pritisnite bat brizge za počasno dajanje odmerka.
- Dodajte še 5 ml pitne vode v lonček in ga zavrtite. Povlecite preostalo raztopino zdravila v brizgo za peroralno uporabo in vsega dajte dojenčku.
- Če ostane kaj zdravila, ponovite postopek, da bo otrok zagotovo dobil celoten odmerek

Počakajte nekaj časa, da dojenček pogoltne zdravilo.

Čiščenje

4. Očistite pripomočke za odmerjanje



- Lonček sperite z vodo.
- Bat brizge izvlecite iz brizge za peroralno uporabo in sperite dele brizge za peroralno uporabo posebej z vodo. Pustite posamezne dele, da se popolnoma posušijo preden jih ponovno sestavite skupaj in shranite.
- Vsi uporabljeni deli morajo biti čisti pred pripravo naslednjega odmerka.

Informacije glede shranjevanja

Tablete shranjujte v vsebiku. Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

Vsebnik vsebuje sušilno sredstvo, ki ohranja tablete suhe. **Ne** jejte sušilnega sredstva. **Ne** odstranjujte sušilnega sredstva.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Informacije glede odstranjevanja

Ko ste uporabili vse tablete iz vsebnika ali ko jih ne potrebujete več, zavrzite vsebnik, lonček in brizgo za peroralno uporabo. Zavrzite jih v skladu z lokalnimi predpisi.

Z naslednjim pakiranjem boste prejeli nov lonček in brizgo za peroralno uporabo.