

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 10 mg comprimate filmate
Tivicay 25 mg comprimate filmate
Tivicay 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tivicay 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu echivalent cu dolutegravir 10 mg.

Tivicay 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu echivalent cu dolutegravir 25 mg.

Tivicay 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu echivalent cu dolutegravir 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimat).

Tivicay 10 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, de aproximativ 6 mm în diametru, marcate cu "SV 572" pe una din fețe și cu "10" pe cealaltă față.

Tivicay 25 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, de aproximativ 7 mm în diametru, marcate cu "SV 572" pe una din fețe și cu "25" pe cealaltă față.

Tivicay 50 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, de aproximativ 9 mm în diametru, marcate cu "SV 572" pe una din fețe și cu "50" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tivicay este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (Human Immunodeficiency Virus -HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani sau peste și care cântăresc cel puțin 14 kg.

4.2 Doze și mod de administrare

Tivicay trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți

Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg oral o dată pe zi.

La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau rifampicină). Vezi pct. 4.5.

Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic)

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi.

În prezența rezistenței documentate, care include mutațiile genetice secundare Q148+≥2 din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, simularea sugerează că se poate lua în considerare o doză crescută la pacienții cu opțiuni limitate de tratament, (mai puțin de 2 medicamente active), datorate rezistenței avansate multi clasă (vezi pct. 5.2).

Decizia de a folosi dolutegravir la astfel de pacienți trebuie să fie susținută de profilul de rezistență la integrază (vezi pct. 5.1).

Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 20 kg

Doza de dolutegravir recomandată pacienților infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi. Alternativ, dacă se preferă concentrația de 25 mg, aceasta poate fi administrată de două ori pe zi (vezi pct. 5.2). În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți.

Copii cu vârsta de 6 ani și peste, sub 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg

Doza de dolutegravir recomandată la pacienți cu infecție cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază este determinată în funcție de greutatea copilului (vezi tabelul 1 și pct. 5.2).

Tabelul 1. Recomandări privind dozele la copii pentru comprimatele filmate

Greutate (kg)	Doză
14 până la mai puțin de 20	40 mg o dată pe zi
20 sau mai mult	50 mg o dată pe zi

Alternativ, dacă se preferă, doza poate fi împărțită în două doze egale, cu administrarea unei doze în cursul dimineții, iar a celeilalte doze seara (vezi tabelul 2 și pct. 5.2).

Tabelul 2. Recomandări alternative privind dozele la copii pentru comprimatele filmate

Greutate (kg)	Doză
14 până la mai puțin de 20	20 mg de două ori pe zi
20 sau mai mult	25 mg de două ori pe zi

În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la copii.

Comprimatele dispersabile

Tivicay este disponibil sub formă de comprimate filmate pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste și o greutate de cel puțin 14 kg. Tivicay este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate dispersabile

pentru pacienții cu vârsta de 4 săptămâni și peste și o greutate corporală de cel puțin 3 kg sau pentru pacienții la care administrarea de comprimate filmate este inadecvată. Pacienții pot înlocui tratamentul pe bază de comprimate filmate cu cel constând în comprimate dispersabile și invers. Cu toate acestea, biodisponibilitatea comprimatelor filmate și a comprimatelor dispersabile nu este comparabilă, astfel încât acestea nu sunt interschimbabile mg pe mg (vezi pct. 5.2). Spre exemplu, doza recomandată de comprimate filmate la adulți este de 50 mg, comparativ cu 30 mg în cazul comprimatelor dispersabile. Pacienții care trec de la administrarea comprimatelor filmate la cea a comprimatelor dispersabile sau invers trebuie să respecte recomandările privind dozele specifice formei farmaceutice utilizate.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Tivicay, acesta trebuie să o ia cât mai curând posibil, luând în considerare faptul că administrarea următoarei doze să nu fie necesară în următoarele 4 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 4 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, fără dializă). Nu sunt disponibile date privind subiecții tratați prin dializă, deși la acest grup de pacienți nu se estimează diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child - Pugh clasa A sau B). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child - Pugh clasa C); așadar, dolutegravir trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Dolutegravir este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate dispersabile pentru copiii cu vârsta de 4 săptămâni și peste și o greutate corporală de minimum 3 kg. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea dolutegravir la copii cu vârsta mai mică de 4 săptămâni sau cu greutatea corporală sub 3 kg nu au fost încă stabilite. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la copii și adolescenți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozajul.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tivicay poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, ar fi de preferat ca Tivicay să fie luat cu alimente pentru a crește expunerea (în special la pacienți cu mutații de tip Q148) (vezi pct. 5.2).

Pentru a reduce riscul de înecare, pacienții nu trebuie să înghită mai mult de un comprimat o dată și, atunci când este posibil, este de preferat administrarea comprimatelor dispersabile copiilor cu o greutate corporală de 14 până la mai puțin de 20 kg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamente cu intervale terapeutice înguste, care sunt substraturi ale transportorului cationic organic 2 (OCT2), incluzând, dar fără a se limita la, fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină; vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționare specială privind rezistența la clasa inhibitorilor de integrază

Decizia de a folosi dolutegravir în prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie să aibă în vedere faptul că activitatea dolutegravirului este semnificativ compromisă în cazul tulpinilor virale cu mutația Q148+≥2 mutațiile genetice secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L741 (vezi pct. 5.1). Este incert în ce măsură dolutegravir oferă eficacitate suplimentară în prezența acestui profil de rezistență (vezi pct. 5.2).

Reacții de hipersensibilitate

În cursul tratamentului cu dolutegravir au fost raportate reacții de hipersensibilitate și acestea s-au caracterizat prin erupții cutanate tranzitorii, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv reacții hepatice severe. Tratamentul cu dolutegravir și alte medicamente suspectate trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar semne sau simptome ale unor reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de creșterea valorilor enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și bilirubina. Întârzierea întreruperii tratamentului cu dolutegravir sau cu alte substanțe active suspecte după instalarea hipersensibilității poate conduce la o reacție alergică cu potențial letal.

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV și deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportunistici asimptomatici sau reziduali care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Lista de exemple relevante include retinita cu Citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul, atunci când este cazul. De asemenea, s-au raportat boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apăreau în contextul reconstituției imune; cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot să apară la mai multe luni din momentul inițierii tratamentului.

La începutul tratamentului cu dolutegravir la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C s-au observat creșteri ale valorilor hepatice care corespundeau sindromului reconstituției imune. Monitorizarea valorilor hepatice este recomandată la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C. Se recomandă o atenție deosebită la inițierea sau menținerea tratamentului eficient împotriva hepatitei B (cu referire la ghidurile terapeutice), în contextul inițierii tratamentului cu dolutegravir la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B (vezi pct. 4.8).

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că terapia cu dolutegravir sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

Interacțiuni medicamentoase

Factorii care scad expunerea sistemică a dolutegravir trebuie evitați în contextul prezenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. Aceasta include administrarea concomitentă de medicamente care scad expunerea sistemică a dolutegravir (de exemplu antiacide ce conțin magneziu/aluminiu, suplimente cu fier și calciu, multivitamine și agenți de inducție, etravarină (fără administrare de inhibitori de protează potențați) tipranavir/ritonavir, rifampicină, sunătoare și anumite medicamente anti-epileptice) (vezi pct. 4.5).

Dacă este administrat împreună cu alimente, Tivicay și suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi administrate în același timp. Dacă Tivicay se administrează în condiții de repaus alimentar, se recomandă ca suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu să fie administrate la 2 ore după sau la 6 ore înainte de administrarea Tivicay (vezi pct. 4.5).

Administrarea de dolutegravir a determinat creșterea concentrațiilor de metformină. Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei (vezi pct. 4.5). Metformina este eliminată pe cale renală și, prin urmare, este importantă monitorizarea funcției renale în timpul administrării concomitente cu dolutegravir. Această combinație poate crește riscul de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată (stadiul 3a al clearance-ului creatininei [Cl_{Cr}] 45–59 mL/min) și se recomandă o abordare prudentă. Este foarte important să se ia în considerare scăderea dozei de metformină.

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată a fi plurifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool, imunosupresia severă, un indice ridicat de masă corporală), au fost raportate cazuri de osteonecroză la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să solicite sfatul medical, dacă prezintă dureri articulare, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale se poate produce o creștere ponderală, precum și o creștere a nivelului lipidelor și glucozei sanguine. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu nivelul de control al bolii și cu stilul de viață. În ceea ce privește nivelul lipidelor și greutatea, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului. Monitorizarea lipidelor și glucozei sanguine se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate corespunzător.

Lamivudină și dolutegravir

Schema de tratament formată din cele două medicamente, dolutegravir 50 mg o dată pe zi și lamivudină 300 mg o dată pe zi, a fost cercetată în cadrul a două studii importante, în regim orb și randomizate, GEMINI 1 și GEMINI 2 (vezi pct. 5.1). Această schemă de tratament este adecvată doar pentru tratarea infecției HIV-1, atunci când nu este cunoscută sau suspectată rezistența la clasa inhibitorilor de integrază sau la lamivudină.

Excipienți

Tivicay conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir

Toți factorii care scad expunerea la dolutegravir trebuie evitați în contextul prezenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază.

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către UGT1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, gpP și BCRP; prin urmare, medicamentele care induc aceste enzime, pot scădea concentrația plasmatică a dolutegravir și reduce efectul terapeutic al dolutegravir (vezi Tabelul 3). Administrarea concomitentă a dolutegravir împreună cu alte medicamente care inhibă aceste enzime, poate crește concentrația plasmatică a dolutegravir (vezi Tabelul 3).

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite antiacide (vezi Tabelul 3).

Efectul dolutegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

In vivo, dolutegravir nu a avut efect asupra midazolamului, un substrat al CYP3A4. Pe baza datelor *in vivo* și/sau *in vitro*, se estimează că dolutegravir nu afectează farmacocinetica medicamentelor care constituie substraturi ale unor enzime majore sau proteine transportoare cum sunt CYP3A4, CYP2C9 și P-gp (pentru mai multe informații vezi pct. 5.2).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2) și transportorul de expulzare a toxinelor și multidrog (MATE-1). *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracția secretorie este dependentă de transportul OCT2 și MATE-1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor a căror excreție depinde de OCT2 și/sau MATE-1 (de exemplu: fampridină [cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină], metformina) (vezi Tabelul 3).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii asimilării renale, transportorii anionici organici (OAT1) și OAT3. Pe baza lipsei eficienței asupra farmacocineticii *in vivo* a substratului OAT a tenofovir, inhibarea *in vivo* a OAT1 este puțin probabilă. Inhibarea *in vivo* a OAT3 nu a fost studiată. Dolutegravir poate crește concentrația plasmatică a medicamentelor a căror excreție este dependentă de OAT3.

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale selectate sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile dintre dolutegravir și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 3 (creșterea este indicată prin "↑", scăderea - prin "↓", nicio modificare - prin "↔", aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice - prin "ASC", concentrația plasmatică maximă observată - prin " C_{max} ", concentrația la sfârșitul intervalului de dozare prin " C_{τ} ").

Tabelul 3. Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Agenți antivirali HIV-1		
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Etravirină fără inhibitori de protează potențați	Dolutegravir↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_{τ} ↓ 88% Etravirină ↔ (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Etravirina fără inhibitori de protează potențați a redus concentrația plasmatică a dolutegravir. Doza recomandată de dolutegravir pentru adulți este de 50 mg de două ori pe zi pentru administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează potențați. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Dolutegravir nu trebuie utilizat împreună cu etravirina fără administrarea concomitentă de atazanavir/ ritonavir, darunavir/ ritonavir sau lopinavir/ ritonavir la pacienți rezistenți la IIN (vezi mai jos în tabel).
Lopinavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_{τ} ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25%	Nu este necesară ajustarea dozei.

	$C_{\max}$ ↓ 12% $C\tau$ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	
Efavirenz	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% $C_{\max}$ ↓ 39% $C\tau$ ↓ 75% Efavirenz ↔ (grupuri de control istorice) (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu efavirenz. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ efavirenz (vezi pct. 4.4).
Nevirapină	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar datorită inducției, este de așteptat o scădere a expunerii sistemice observate ca și în cazul efavirenz).	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu nevirapină. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ nevirapina (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% $C_{\max}$ ↑ 13% $C\tau$ ↑ 22% Rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% $C_{\max}$ ↓ 3% $C\tau$ ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% $C_{\max}$ ↑ 50% $C\tau$ ↑ 180% Atazanavir ↔ (grupuri de control istorice) (inhibiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Tivicay nu trebuie administrat în doze mai mari de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi pct. 5.2) datorită lipsei datelor.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% $C_{\max}$ ↑ 34% $C\tau$ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Tivicay nu trebuie administrat în doze mai mari de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi pct. 5.2) datorită lipsei datelor.

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, în contextul administrării concomitente cu tipranavir/ritonavir. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți antivirali		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir nu a modificat concentrația plasmatică a dolutegravir într-o măsură relevantă clinic. Dolutegravir nu a modificat concentrația plasmatică a daclatasvir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți		
<i>Blocante ale canalelor de potasiu</i>		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină)	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmatice crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului OCT2; administrarea concomitentă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu dolutegravir este contraindicată.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu carbamazepină. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienți rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, alternative la carbamazepină.
Oxcarbamazepină Fenitoină Fenobarbital	Dolutegravir↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A este de așteptat o scădere a	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu acești inductori metabolic. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru

	expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	pacienții rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinații alternative care nu includ acești inductori metabolici.
Agenți antifungici derivați de azol		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei. Ținând cont de datele aferente altor inhibitori CYP3A4 nu se estimează o creștere marcantă.
Produse din plante		
Sunătoare	Dolutegravir↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A este de așteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu sunătoare. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienții rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinații alternative care nu include sunătoare.
Antiacide și suplimente		
Antiacide care conțin magneziu/ aluminiu	Dolutegravir↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Antiacidele care conțin magneziu/ aluminiu trebuie administrate la distanța față de administrarea de dolutegravir (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Suplimente de calciu (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Dacă Tivicay se administrează împreună cu alimente, suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi luate în același timp. - Dacă Tivicay este administrat à jeun, suplimentele trebuie administrate cu minimum 2 ore după sau cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay. Reducerile expunerii la dolutegravir au fost observate la administrarea dolutegravir și a suplimentelor à jeun. După masă, schimbările privind expunerea în urma administrării împreună cu suplimente de calciu sau fier au fost modificate de efectul alimentației, rezultând o expunere similară cu cea obținută cu dolutegravir administrat à jeun.
Suplimente de fier (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Multivitamine (care conțin calciu, fier sau magneziu) (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32 (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Corticosteroizi		
Prednison	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antidiabetice		
Metformină	Metformină↑ Atunci când este administrat concomitent cu 50mg dolutegravir o dată pe zi:	Trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei. La pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie avută în vedere o ajustare

	Metformină ASC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Atunci când este administrat concomitent cu 50mg dolutegravir de două ori pe zi: Metformină ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	a dozei de metformină atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir, datorită creșterii riscului de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată ca urmare a concentrației crescute de metformină (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicrobacteriene</i>		
Rifampicină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_τ ↓ 72% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu rifampicină în contextul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Rifabutină	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_τ ↓ 30% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Norelgestromină (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (HL), asupra hormonului foliculostimulant (FSH) și asupra progesteronului. Ajustarea dozei de contraceptive orale nu este necesară, atunci când se administrează concomitent cu dolutegravir.
<i>Analgezice</i>		
Metadonă	Dolutegravir ↔ Metadonă ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei fiecărui medicament.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tivicay poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Un volum mare de date provenite de la femeile gravide (mai mult de 1 000 de expuneri) nu au indicat toxicitate malformativă sau feto/neonatală asociată cu dolutegravir.

Două studii mari de supraveghere a rezultatelor nașterilor (peste 14 000 nașteri) din Botswana (Tsepamo) și Eswatini, precum și din alte surse, nu indică un risc crescut apariție a malformațiilor de tub neural după expunerea la dolutegravir.

Incidența defectelor de tub neural la nivelul populației generale variază între 0,5 și 1 caz la 1 000 de nou-născuți vii (0,05-0,1%).

Datele din studiul Tsepamo nu arată vreo diferență semnificativă în ceea ce privește incidența defectelor de tub neural (0,11%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 9 400 de expuneri), comparativ cu mamele care au fost tratate la concepție cu regimuri antiretrovirale care nu conțineau dolutegravir (0,11%) sau comparativ cu femeile neinfectate cu HIV (0,07%).

Datele studiului Eswatini arată aceeași incidență a defectelor tubului neural (0,08%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 4 800 de expuneri), ca și la sugarii femeilor neinfectate cu HIV (0,08%).

Datele analizate din Registrul de sarcini cu tratament antiretroviral (RSA) din peste 1 000 de sarcini care au fost expuse în primul trimestru la dolutegravir nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore comparativ cu media generală sau cu femeile infectate cu HIV.

În studiile de toxicitate la animale asupra funcției de reproducere, nu s-au constatat rezultate negative în ceea ce privește dezvoltarea, inclusiv defecte de tub neural (vezi pct. 5.3).

Dolutegravir traversează bariera placentară la om. La femeile gravide care sunt în evidență cu HIV, concentrația mediană a dolutegravir la nivelul cordonului ombilical fetal a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare în comparație cu concentrația plasmatică periferică la mamă.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele dolutegravirului asupra nou-născuților.

Alăptare

Dolutegravir se excretă în laptele matern în cantități mici (s-a indicat un raport mediu lapte matern/plasma maternă al dolutegravir de 0,033). Nu există suficiente date în ceea ce privește efectele dolutegravir asupra nou-născuților/sugarilor.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Nu există date privind efectele dolutegravir asupra fertilității umane masculine sau feminine. Studiile la animale nu indică efecte ale dolutegravir asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu dolutegravir. Trebuie să se aibă în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale dolutegravir atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă cea mai severă observată la un pacient a fost o reacție de hipersensibilitate care a inclus erupții cutanate și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cursul tratamentului au fost greața (13%), diareea (18%) și cefaleea (13%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin probabil asociate tratamentului cu dolutegravir sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 4. Reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Sindrom de reconstituție imună (vezi pct. 4.4) **
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Frecvente	Vise anormale
	Frecvente	Depresie
	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Atac de panică
	Mai puțin frecvente	Gânduri suicidare*, tentativă de suicid* *în special în cazul pacienților cu antecedente de depresie sau boli psihice.
	Rare	Sinucid finalizat* *în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețelă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Vărsături
	Frecvente	Flatulență
	Frecvente	Dureri în zona superioară a abdomenului
	Frecvente	Durere abdominală
	Frecvente	Discomfort abdominal
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/sau ale aspartataminotransferazei (AST)
	Mai puțin frecvente	Hepatită
	Rare	Insuficiență hepatică acută, bilirubină crescută***
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvente	Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Artralgie
	Mai puțin frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), greutate crescută

** Vezi mai jos sub Descrierea reacțiilor adverse selectate.

*** în asociere cu transaminaze crescute.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor de laborator

S-au observat creșteri ale nivelului creatininei serice în prima săptămână de tratament cu dolutegravir, acesta rămânând stabil pe parcursul a 48 de săptămâni. O modificare medie de la valoarea inițială de 9,96 $\mu\text{mol/l}$ a

fost observată după 48 de săptămâni de tratament. Creșterile creatininei au fost similare indiferent de regimul terapeutic folosit. Aceste modificări nu sunt considerate ca fiind relevante clinic, deoarece nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

În studiile de Fază III a fost permisă înscrierea pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, cu condiția ca analizele hepatice la momentul inițial să nu depășească de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). În general, profilul de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C a fost similar cu cel observat la pacienții fără infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, deși frecvența valorilor anormale ale AST și ALT a fost mai mare în subgrupul de pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C pentru toate grupurile de tratament. Au fost observate creșteri ale valorilor analizelor hepatice corespunzătoare sindromului de reconstituție imună la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, la începutul tratamentului cu dolutegravir, în special la cei al căror tratament anti-hepatita B a fost retras (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună

În momentul inițierii TARC, pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă pot prezenta o reacție inflamatorie la infecțiile oportunistice asimptomatice sau reziduale. De asemenea, au fost raportate tulburări autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot apărea la mai multe luni din momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, precum și a nivelului lipidelor și glucozei sanguine (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor disponibile din studiile în derulare P1093 (ING112578) și ODYSSEY (201296) la 172 sugari, copii și adolescenți (cu vârsta de 4 săptămâni și peste până la vârste mai mici de 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 3 kg), cărora li s-au administrat dozele recomandate de comprimate filmate sau comprimate dispersabile o dată pe zi, nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul cu dolutegravir este limitată.

Experiența limitată cu o doză unică mai mare (până la 250 mg la subiecți sănătoși) nu a relevat semne sau simptome specifice, în afara celor enumerate ca reacții adverse.

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se facă în conformitate cu indicațiile clinice sau cu recomandările Centrului național pentru substanțe periculoase, dacă este cazul. Nu există niciun tratament specific pentru supradozajul de dolutegravir. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv, fiind monitorizat adecvat, dacă este cazul. Deoarece dolutegravir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie îndepărtat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AJ03.

Mecanism de acțiune

Dolutegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integraziei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Efecte farmacodinamice

Activitate antivirală în culturi celulare

Pentru diferitele tulpini de laborator obținute prin intermediul PBMC, CI_{50} pentru dolutegravir a fost de 0,5 nM, iar atunci când s-au utilizat celule MT4, a variat de la 0,7-2 nM. CI_{50} similare au fost observate pentru tulpinile clinice izolate, fără nicio diferență majoră între subtipuri; într-o serie de 24 de tulpini izolate HIV-1 ale subtipurilor A, B, C, D, E, F și G și grupul O, valoarea medie a CI_{50} a fost de 0,2 nM (interval 0,02 – 2,14). Valoarea medie a CI_{50} pentru 3 tulpini izolate HIV-2 a fost de 0,18 nm (interval 0,09 – 0,61).

Activitatea antivirală în asociere cu alți agenți antivirali

Nu au fost observate efecte antagoniste *in vitro* în cazul dolutegravir și al altor medicamente antiretrovirale testate: stavudină, abacavir, efavirenz, nevirapină, lopinavir, amprenavir, enfuvirtidă, maraviroc și raltegravir. În plus, nu au fost observate efecte antagoniste pentru dolutegravir și adefovir, iar ribavirina nu a avut niciun efect evident asupra activității dolutegravir.

Efectul serului uman

În ser uman 100 %, modificarea medie a concentrației proteinelor a fost de 75 ori, rezultând o valoare IC_{90} de 0,064 μ g/ml ajustată în funcție de proteine.

Rezistență

Rezistența in vitro

Pasajul serial este utilizat pentru a studia evoluția rezistenței *in vitro*. La utilizarea tulpinilor de laborator HIV-1 IIB în cursul pasajului cu durată de peste 112 zile, mutațiile selectate au apărut încet, cu substituții în pozițiile S153Y și F, rezultând o scădere în susceptibilitate de maxim 4 ori (interval 2-4). Aceste mutații nu au fost selectate la pacienții tratați cu dolutegravir în studiile clinice. Folosind tulpina NL432, au fost selectate mutațiile E92Q (FC 3) și G193E (de asemenea, FC 3). Mutația E92Q a fost selectată la pacienții cu rezistență pre-existentă la raltegravir care au fost tratați apoi cu dolutegravir (prezentate ca mutații secundare pentru dolutegravir).

În experimentele de selecție ulterioare în care s-au utilizat izolate clinice de subtipul B, mutația R263K a fost observată la toate cele cinci tulpini izolate (după 20 de săptămâni și în continuare). La izolatele din subtipul C (n=2) și A/G (n=2), substituția integraziei R263K a fost selectată la un singur izolat, iar G118R - la două izolate. R263K a fost raportată la doi pacienți individuali, ART experimentați, netratați anterior IIN, cu subtipurile B și C din programul clinic, dar fără efecte asupra susceptibilității dolutegravir *in vitro*. G118R reduce sensibilitatea la dolutegravir în cazul mutațiilor direcționate pe sit (FC 10), dar nu a fost detectat la pacienții cărora li s-a administrat dolutegravir în programul de Faza III.

Mutațiile primare pentru raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q și T66I) nu afectează sensibilitatea *in vitro* a dolutegravir ca mutațiile unice. Când mutațiile secundare asociate inhibitorului de integrază (pentru raltegravir/elvitegravir) sunt adăugate la aceste mutații primare în experimentele cu mutații direcționate pe sit, sensibilitatea dolutegravir rămâne încă neschimbată (FC < 2 vs virus de tip sălbatic), cu excepția cazului mutațiilor Q148, când o FC de 5-10 ori mai mare este întâlnită în combinații cu anumite mutații secundare. Efectul mutațiilor Q148 (H/R/K) a fost, de asemenea, verificat în

experimentele de pasaj cu mutații direcționate pe sit. În pasajul serial cu tulpina NL432, începând cu mutațiile direcționate pe sit care adăpostesc N155H sau E92Q, nu a fost observată selecția ulterioară a rezistenței (FC nemodificat în jurul 1). În contrast, începând cu mutanta care adăpostește mutația Q148H (FC 1), a fost observată o varietate de mutații secundare urmată de o creștere consecutivă a FC la valori > 10.

Nu a fost determinată o valoare de referință fenotipică clinic relevantă (FC vs. virus de tip sălbatic); rezistența genotipică a fost un factor predictiv mai bun privind rezultatul.

Șapte sute cinci izolate rezistente la raltegravir obținute de la pacienți tratați cu raltegravir au fost analizate în ceea ce privește sensibilitatea la dolutegravir. Dolutegravir are un FC mai mic sau egal cu 10 pentru 94 % dintre cele 705 izolate clinice.

Rezistența in vivo

La pacienții netratați anterior, care au primit dolutegravir + 2 INRT în studiile de Faza IIB și Faza III, nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa inhibitorilor de integraze sau la clasa INRT (n = 1118, urmărire de 48-96 săptămâni). La pacienții netratați anterior, cărora li s-a administrat schema terapeutică cu dolutegravir + lamivudină în studiile GEMINI până în săptămâna 144 (n=716), nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa inhibitorilor de integraze sau la clasa INRT.

La pacienții cu eșec virusologic, dar netratați anterior cu clasa inhibitorilor de integrază (studiul SAILING), au fost observate substituții ale integralei la 4/354 dintre pacienții (urmărire la 48 săptămâni) tratați cu dolutegravir, care a fost administrat în combinație cu o terapie de fond selectată de investigator (BR). Dintre aceștia patru, doi subiecți au prezentat o substituție unică a integralei (R263K), cu o FC maximă de 1,93, un subiect a prezentat o substituție a integralei polimorfă V151V/I cu o FC maximă de 0,92 și un subiect a prezentat mutații preexistente de integrază și se presupune ca a fost expus la inhibitori de integrază sau infectat cu un virus rezistent la inhibitori de integrază prin transmitere. Mutația R263K a fost de asemenea selectată *in vitro* (vezi mai sus).

În prezența rezistenței la clasa integrazelor (studiul VIKING-3) următoarele mutații au fost selectate la 32 de pacienți cu eșec virusologic definit prin protocol (EVDP) până în săptămâna 24 și cu genotipuri pereche (toți fiind tratați cu dolutegravir 50 mg de două ori pe zi + agenți de fond optimizați): 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), și N155H (n=1) și E157E/Q (n=1). Rezistența la inhibitori de integrază dezvoltată în cursul tratamentului a apărut, de obicei, la pacienții cu antecedente de mutație Q148 (la momentul inițial sau în antecedente). Alți cinci pacienți au prezentat EVDP între săptămânile 24 și 48, iar 2 dintre aceștia 5 au prezentat mutații apărute în urma tratamentului. Au fost observate mutații apărute în urma tratamentului sau mutații mixte L74I (n=1), N155H (n=2).

Studiul VIKING-4 a examinat acțiunea dolutegravir (plus terapie optimizată de fond) la subiecți cu rezistență genotipică primară la INI la Screening pentru 30 subiecți. Mutațiile emergente observate în urma tratamentului au fost în concordanță cu cele observate în cadrul studiului VIKING-3.

La pacienții copii și adolescenți cu eșec virusologic la terapii anterioare, dar neexpuși anterior la clasa inhibitorilor de integrază, a fost observată substituția G118R a integralei la 5/159 dintre pacienții tratați cu dolutegravir, administrat în combinație cu o terapie de fond selectată de investigator. Dintre aceștia cinci, 4 participanți au prezentat următoarele substituții suplimentare asociate integralei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip. Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori.

Efecte asupra electrocardiografei

Nu au fost observate efecte relevante asupra intervalului QTc, cu doze ce depășesc de aproximativ trei ori doza clinică.

Eficacitate și siguranța clinică

Pacienți netratați anterior

Eficacitatea dolutegravir la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost tratați anterior, se bazează pe analizele datelor din săptămâna 96 ce provin din două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SPRING-2 (ING113086) și SINGLE (ING114467). Aceasta este susținută de datele din săptămâna 96 ce provin dintr-un studiu deschis, randomizat și controlat activ FLAMINGO (ING114915) și date suplimentare ce provin din cadrul studiului deschis SINGLE la 144 de săptămâni. Eficacitatea dolutegravir în combinație cu lamivudină la adulți este susținută de datele din săptămâna 144, în cadrul a două studii identice de 148 de săptămâni, randomizate, multicentrice, dublu-orb și de non-inferioritate, GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543).

În studiul SPRING-2, au fost randomizați 822 de adulți cărora li s-a administrat cel puțin o doză fie de dolutegravir 50 mg o dată pe zi, fie de raltegravir (RAL) 400 mg de două ori pe zi, ambele administrate fie cu ABC/3TC, fie cu TDF/FTC. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 36 de ani, 14 % erau femei, 15 % - necaucazieni, 11 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C și 2 % erau încadrați în Clasa C - CDC, aceste caracteristici fiind similare între grupurile de tratament.

În studiul SINGLE, au fost randomizați 833 de subiecți și au primit cel puțin o doză fie de 50 mg dolutegravir o dată pe zi, cu o combinație în doză fixă de abacavir-lamivudină (Dolutegravir + ABC/3TC), fie combinație în doză fixă de efavirenz, tenofovir, emtricitabina (EFV/TDF/FTC). La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 35 de ani, 16 % erau femei, 32 % - necaucazieni, 7 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C și 4 % erau încadrați în Clasa C - CDC, aceste caracteristici fiind similare între grupurile de tratament.

Criteriul final principal de evaluare și alte rezultate din săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) ale studiilor SPRING-2 și SINGLE sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Răspunsul în studiile SPRING-2 și SINGLE la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg, o dată pe zi + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg, de 2 ori pe zi + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC, o dată pe zi N=414	EFV/TDF/FTC o dată pe zi N=419
ARN HIV-1 <50 copii/ml	88%	85%	88%	81%
Diferența de tratament *	2,5% (ÎI 95% : -2,2%, 7,1%)		7,4% (ÎI 95%: 2,5%, 12,3%)	
Absența răspunsului virusologic†	5%	8%	5%	6%
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcție de co-variabilele la momentul inițial				
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/ml)				
≤100000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule/ mm ³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 și <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%)
Terapie NRTI de bază				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sex				
Masculin	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminin	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă				

Caucasian	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro –American/African Indigen/Alta	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârsta (ani)				
<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%)
Modificarea medie a CD4 față de momentul inițial	230	230	246†	187‡
* Ajustat pentru factorii de stratificare de la momentul inițial. † Include subiecți care au trecut de la BR la o clasă nouă sau care au schimbat BR nepermis conform protocolului sau datorită lipsei de eficacitate constatate înainte de săptămâna 48 (doar pentru studiul SPRING-2), subiecți care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48 datorită lipsei de eficacitate sau pierderii eficacității și subiecți care prezintă ≥50 de copii în intervalul de 48 de săptămâni. ‡ Media ajustată a diferenței de tratament a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p<0,001)				

La săptămâna 48, dolutegravir a prezentat rezultate non- inferioare față de raltegravir în studiul SPRING-2, iar în studiul SINGLE dolutegravir + ABC/3TC a prezentat rezultate superioare față de efavirenz/ TDF/ FTC (p=0,003), date prezentate în tabelul 5 de mai sus. În studiul SINGLE, timpul median până la supresia virală a fost mai scurt la pacienții tratați cu dolutegravir (28 zile în comparație cu 84 zile, (p<0,0001, analiză pre-specificată și ajustată pentru multiplicitate).

La săptămâna 96, rezultatele au fost în concordanță cu cele observate la săptămâna 48. În studiul SPRING-2, dolutegravir a prezentat în continuare rezultate non-inferioare față de raltegravir (supresie virală la 81% în comparație cu 76% dintre pacienți), cu o schimbare mediană în numărul celulelor CD4 de 276 în comparație cu 264 celule/ mm³. În studiul SINGLE dolutegravir + ABC/3TC a prezentat în continuare rezultate superioare față de EFV/ TDF/ FTC (supresie virală la 80% în comparație cu 72% dintre pacienți), diferența în funcție de tratament 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006, și cu o schimbare medie ajustată în numărul celulelor CD4 de 325 în comparație cu 281 celule/ mm³. La 144 de săptămâni din cadrul studiului deschis SINGLE, supresia virusologică a fost menținută, brațul de tratament cu dolutegravir + ABC/3TC (71%) a prezentat rezultate superioare față de brațul de tratament cu EFV/ TDF/ FTC (63%), diferența în funcție de tratament a fost 8,3% (2,0, 14,6).

În cadrul studiului FLAMINGO (ING114915), un studiu deschis, randomizat și controlat activ, la 484 adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, li s-a administrat fie o doză de dolutegravir 50 mg o dată pe zi (n=242) fie darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi (n=242), ambele administrate fie cu ABC/3TC sau cu TDF/FTC. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților a fost de 34 ani, 15% erau femei, 28 % non-caucazieni, 10 % prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/ sau C, iar 3% erau încadrați în Clasa C- CDC; aceste caracteristici au fost similare în cadrul grupurilor de tratament. Supresia virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/mL) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (90%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (83%) la 48 de săptămâni. Diferența ajustată în proporție și ÎÎ 95% au fost 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. La 96 de săptămâni, supresia virusologică în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (80%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (68%), (diferența în funcție de tratament ajustată: [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]).

În cadrul studiilor GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543), studii identice, cu durata de 148 de săptămâni, randomizate, dublu-orb, 1433 adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, au fost randomizați, fie pentru o schemă dublă de tratament formată din dolutegravir 50 mg plus lamivudină 300 mg, o dată pe zi, fie pentru o schemă triplă de tratament constând în dolutegravir 50 mg o dată pe zi cu doze fixe TDF/FTC. Subiecții au fost înrolați având la screening-ul plasmei valori ale HIV-1 RNA de 1000 c/ml până la ≤ 500 000 c/ml. La momentul inițial, în analiza globală, vârsta medie a pacienților a fost de 33 ani, 15% erau femei, 31% non-caucazieni, 6% prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C, iar 9% erau încadrați în Stadiul 3 CDC. Aproximativ 1 din 3 pacienți era infectat cu un subtip non-B HIV; aceste caracteristici au fost similare în cadrul grupurilor de tratament. Supresia virusologică (HIV-1 RNA < 50 copii/ml) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir plus lamivudină nu a fost inferioară grupului tratat cu dolutegravir plus TDF/FTC la 48 de săptămâni, așa cum sunt prezentate datele în Tabelul 6. Rezultatele

obținute în urma analizei globale au fost în conformitate cu cele obținute în cadrul studiilor individuale, pentru care criteriul final principal de evaluare a fost îndeplinit. Diferența ajustată a fost de -2,6% (ÎI 95%: -6,7; 1,5) pentru GEMINI-1 și de -0,7% (ÎI 95%: -4,3; 2,9) pentru GEMINI-2, cu o limită de non-inferioritate prespecificată de 10%.

Tabelul 6. Răspunsul (algoritm instantaneu, <50 copii/ml) în studiile GEMINI 1 + 2, date centralizate la săptămâna 48.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Toți pacienții	655/716 (91)	669/717 (93)
diferența ajustată -1,7% (II 95-4,4; 1,1) ^a		
Cu BL HIV-1 RNA		
≤100000 copii/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100000 copii/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Cu CD4+		
≤200 c/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Cu subtipul HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound până în săptămâna 48 ^b		
	6 (<1)	4 (<1)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de momentul inițial până la săptămâna 48, c/mm ³	224	217

^a ajustat pentru factorii BL de stratificare: valori plasmatice ale HIV-1 RNA (≤100000 copii/ml comparativ cu >100000 copii/ml) și numărul de celule CD4+ (≤200 celule/mm³ comparativ cu >200 celule/mm³).

^b Concentrații plasmatice HIV-1 RNA confirmate la ≥200 copii/ml după supresia anterior confirmată la <200 copii/ml.

În studiile GEMINI, la 96 de săptămâni și la 144 de săptămâni, limita inferioară a intervalului de încredere de 95% pentru diferența de tratament ajustată a proporției subiecților cu valori ARN HIV-1 <50 copii/ml (snapshot) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate de -10%, atât la analiza studiilor individuale, cât și la analiza globală a studiilor, vezi Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultate virusologice (algoritm snapshot) în studiile GEMINI 1+ 2, date centralizate la săptămânile 96 și 144

	Studiile GEMINI-1 și GEMINI-2, date centralizate*			
	DTG+3TC N=716	DTG+TDF/ FTC N=717	DTG+3TC N=716	DTG+TDF/ FTC N=717
	Săptămâna 96		Săptămâna 144	
ARN HIV-1 <50 copii/ml	86%	90%	82%	84%
Diferența de tratament[†] (intervale de încredere de 95%)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Absența răspunsului virusologic	3%	2%	3%	3%
Motive				
Date în intervalul specificat, ≥50 copii/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Întreruperea tratamentului, lipsa eficacității	<1%	<1%	<1%	<1%
Întreruperea tratamentului, alte motive, ≥50 copii/ml	<1%	<1%	<1%	2%

Modificarea ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Date virusologice indisponibile în intervalul specificat la săptămâna 96/săptămâna 144	11%	9%	15%	14%
<u>Motive</u>				
Întreruperea studiului din cauza EA sau a decesului	3%	3%	4%	4%
Întreruperea studiului din alte motive	8%	5%	11%	9%
Pierdere din urmărire	3%	1%	3%	3%
Revocarea consimțământului	3%	2%	4%	3%
Abateri de la protocol	1%	1%	2%	1%
Decizia medicului	1%	<1%	2%	1%
Pacienți cu date indisponibile în intervalul specificat, dar rămași în studiu	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=dolutegravir *Rezultatele analizei centralizate a studiilor sunt concordante cu cele ale studiilor individuale. †Pe baza analizei CMH stratificate, ajustată pentru următorii factori de stratificare la momentul inițial: valorile plasmatice ARN HIV-1 ($\leq 100\,000$ c/ml comparativ cu $>100\,000$ c/ml) și număr de celule CD4+ (≤ 200 celule/mm ³ comparativ cu >200 celule/mm ³). Analiza centralizată a fost de asemenea stratificată în funcție de studiu. Evaluare cu utilizarea unei limite de non-inferioritate de 10%. N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.				

Creșterea medie a numărului de limfocite T CD4+ până în săptămâna 144 a fost de 302 celule/mm³ în brațul de tratament cu dolutegravir și lamivudină și de 300 celule/mm³ în brațul de tratament cu dolutegravir și tenofovir/emtricitabină.

Rezistență apărută în urma tratamentului la pacienți netratați anterior, cu eșec terapeutic

Pe parcursul celor 96 săptămâni în cadrul studiilor SPRING-2 și FLAMINGO și celor 144 săptămâni din cadrul studiului SINGLE, nu au fost identificate cazuri de rezistență inițială apărută în urma tratamentului cu medicamente aparținând clasei de integrale sau INRT în brațele de tratament cu dolutegravir. Pentru brațele de comparație s-a constatat aceeași lipsă a rezistenței apărute în urma tratamentului la pacienții tratați cu darunavir/r în cadrul studiului FLAMINGO. În cadrul studiului SPRING-2, patru pacienți aparținând brațului de tratament cu RAL au prezentat eșec terapeutic datorită mutațiilor INRT majore și unul datorită rezistenței la raltegravir; în cadrul studiului SINGLE, șase pacienți aparținând brațului de tratament cu EFV/TDF/FTC au prezentat eșec terapeutic datorită mutațiilor asociate cu rezistența la NINRT și unul a dezvoltat o mutație INRT majoră. Pe parcursul celor 144 de săptămâni în cadrul studiilor GEMINI-1 și GEMINI-2, nu au fost observate cazuri de rezistență apărută în urma tratamentului la clasa inhibitorilor de integrale sau la clasa INRT pentru ambele brațe de comparație, Dolutegravir+3TC sau Dolutegravir+ TDF/FTC.

Pacienții cu eșec terapeutic anterior, dar neexpuși la clasa inhibitorilor de integrază

În studiul multicentric internațional, dublu-orb (ING111762) intitulat SAILING, au fost randomizați 719 adulți infectați cu HIV-1 expuși anterior la terapia antiretrovirală (ART) și au primit fie 50 mg dolutegravir o dată pe zi, fie 400 mg raltegravir de două ori pe zi, cu o terapie de fond selectată de investigator, constând din maximum 2 medicamente (inclusiv cel puțin un medicament complet activ). La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 43 de ani, 32 % erau femei, 50 % neafricanieni, 16 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, iar 46 % erau încadrați în Clasa C - CDC. Toți pacienții prezentau rezistență la cel puțin două clase de ART, iar 49% dintre subiecți prezentau rezistență la cel puțin 3 clase de ART la momentul inițial.

Rezultatele în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) pentru studiul SAILING sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8. Răspunsul în studiul SAILING la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/mL)

	Dolutegravir 50 mg o dată pe zi + BR N=354§	RAL 400 mg de 2 ori pe zi + BR N=361§
--	--	--

ARN HIV-1 <50 copii/ml	71%	64%
Diferența în funcție de tratament ajustată‡	7,4% (Î 95% : 0,7%, 14,2%)	
Absența răspunsului virusologic	20%	28%
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcție de co-variabilele la momentul inițial		
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/ml)		
≤50000 copii/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 copii/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ la momentul inițial (celule/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 și <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 și <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Tratament de fond		
Scor Sensibilitate Genotipică* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Scor Sensibilitate Genotipică * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Utilizarea de DRV în tratamentul de fond		
Fără utilizare de DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Utilizare de DRV cu mutații IP primare	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Utilizare de DRV fără mutații IP primare	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sex		
Masculin	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Feminin	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasă		
Caucasian	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-American/African Indigen/Alta	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vârstă (ani)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Subtipul HIV		
Clada B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clada C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Altele†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Creșterea medie a numărului de celule CD4+ T (celule/mm ³)	162	153
‡ ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial. § 4 subiecți au fost excluși din analiza eficacității datorită compromiterii integrității datelor la unul din centrele de studiu * Scorul pentru sensibilitate genotipică (SSG1) a fost definit ca numărul total de ART în BR la care izolatele virale ale subiectului au demonstrat sensibilitate la momentul inițial în baza analizelor de rezistență genotipică. † Alte subtipuri incluse: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), toate celelalte <10.		

În cadrul studiului SAILING, supresia virusologică (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în brațul de tratament cu Tivicay (71%) a fost superioară statistic brațului de tratament cu raltegravir (64%), în săptămâna 48 (p = 0,03).

Statistic mai puțini subiecți au înregistrat eșec terapeutic datorită rezistenței la integrază dezvoltată în urma tratamentului cu Tivicay: (4/354, 1%) comparativ cu raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (vezi pct. *Rezistența in vivo* de mai sus).

Pacienții cu eșec terapeutic anterior care a inclus un inhibitor de integrază (și rezistență la clasa inhibitorilor de integrază)

În cadrul studiului multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (ING112574) intitulat VIKING-3, adulți infectați cu HIV-1, expuși la ART, cu eșec virusologic și dovezi actuale sau în istoricul pacientului de rezistență la raltegravir și/sau elvitegravir au fost tratați cu 50 mg Tivicay de două ori pe zi cu tratamentul curent de fond eșuat timp de 7 zile, și cu ART de fond optimizat începând din ziua a 8-a. Studiul a înrolat 183 de pacienți, 133 prezentau rezistență INI la screening și 50 aveau dovezi de rezistență doar în antecedente (și nu la screening). Raltegravir/elvitegravir făceau parte din tratamentul curent eșuat la 98/183 de pacienți (parte din tratamentele eșuate anterior la alți pacienți). La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 48 de ani, 23% au fost femei, 29% - necaucazieni, iar 20% aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C. Valoarea medie la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 140 celule/mm³, durata medie a ART anterior a fost de 14 ani, iar 56% erau încadrați în Clasa C- CDC. Subiecții au prezentat rezistență ART la multiple clase la momentul inițial: 79% au avut ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI și 71% ≥ 2 mutații majore IP; 62% prezentau virus non-R5.

Modificarea medie a ARN HIV în ziua a 8-a față de momentul inițial (criteriul final principal de evaluare) a fost de $-1,4 \log_{10}$ copii/ml (ÎI 95 % $-1,3 - -1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Răspunsul a fost asociat cu tipul mutației de rezistență la INI, așa cum se arată în Tabelul 9.

Tabelul 9. Răspunsul virusologic (în ziua a 8-a) după 7 zile de monoterapie funcțională, la pacienți cu tratament curent eșuat cu RAL/EVG, studiul VIKING-3

Parametrii la momentul inițial	Dolutegravir 50 mg BID N=88*		
	n	Media ARN HIV-1 plasmatic $\log_{10}$ c/ml	Valoare medie
Grup mutații IN derivate la momentul inițial cu RAL/EVG în curs			
Mutație primară alta decât Q148H/K/R	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutație secundară ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 mutații secundare ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Din 98 de pacienți cu tratament curent eșuat cu RAL/EVG, 88 au prezentat mutații INI primare la momentul inițial și un rezultat pentru evaluarea ARN HIV-1 plasmatic la Ziua 8			
^a Include mutații primare rezistente la INI, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Include mutații secundare de la G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

În cazul pacienților care nu au prezentat mutații primare la momentul inițial (N=60) (de exemplu tratament curent eșuat fără RAL/EVG) a fost o reducere a încărcării virale de 1,63 $\log_{10}$ în ziua 8.

După faza de monoterapie funcțională, subiecții au avut posibilitatea de a-și optimiza terapia de fond, dacă acest lucru era posibil. Rata generală de răspuns după 24 săptămâni de tratament, de 69% (126/183), a fost în general susținută de datele după 48 săptămâni cu 116/183 (63%) pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml (ITT-E, algoritm Snapshot). Când au fost excluși pacienții care au întrerupt tratamentul datorită lipsei de eficacitate și la cei la care s-au constatat abateri majore de la protocol (administrarea unei doze incorecte de dolutegravir, administrarea concomitentă de medicație interzisă), mai exact, ‘populația cu Rezultat Virusologic (RV)’, rata corespunzătoare de răspuns a fost de 75% (120/161, săptămâna 24) și 69% (111/160, săptămâna 48).

Răspunsul a fost mai scăzut atunci când mutația Q148 era prezentă și la momentul inițial și în special, în prezența unui număr ≥ 2 de mutații secundare, Tabelul 10. Scorul de sensibilitate generală (SSG) a tratamentului de fond optimizat (TFO) nu a fost asociat nici cu răspunsul din săptămâna 24, nici cu răspunsul din săptămâna 48.

Tabelul 10. Răspunsul în funcție de rezistența observată la momentul inițial, VIKING-3, Populația RV (ARN HIV-1 < 50 c/ml, algoritm instantaneu)

	Săptămâna 24 (N=161)					Săptămâna 48 (N=160)
Grup mutații IN derivate	SSG=0	SSG=1	SSG=2	SSG>2	Total	Total
Fără mutații primare IN ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutații primare altele decât Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Mutații secundare Q148 + 1 ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Mutații secundare Q148 + ≥2 ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Dovezi în istoricul pacientului sau fenotipice doar în privința rezistenței INI. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I SSG: rezistența genotipică și fenotipică combinată (Evaluare Comparativă Monogram Biosciences)						

În cadrul studiului VIKING-3, în baza datelor observate, modificarea medie a numărului de celule T CD4 + față de valoarea inițială a fost de 61 celule/mm³ în săptămâna 24 și 100 celule/mm³ în săptămâna 48.

În cadrul studiului dublu-orb, controlat cu placebo (ING116529) VIKING-4, 30 de adulți infectați cu HIV-1, expuși anterior la ART, cu rezistență genotipică primară la INI la Screening au fost randomizați pentru a li se administra, fie 50 mg de dolutegravir de două ori pe zi, fie placebo, cu schema terapeutică curentă eșuată timp de 7 zile, urmată de o fază deschisă, în cursul căreia tuturor subiecților li s-a administrat dolutegravir. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 49 ani, 20% erau femei, 58% nu aparțineau rasei albe și 23% prezentau coinfectare cu hepatită B și/sau C. Valoarea inițială medie a celulelor CD4+ a fost de 160 celule/mm³, durata medie a tratamentului anterior cu ART a fost de 13 ani și 63% erau CDC Clasă C. Pacienții au prezentat la momentul inițial rezistență multi clasă ART: 80% prezentau ≥2 INRT, 73% ≥1 NINRT, și 67% ≥2 mutații majore IP; 83% prezentau virus non-R5. La momentul inițial șaisprezece dintre cei 30 pacienți (53%) prezentau virus Q148. Criteriul final principal de evaluare din ziua 8 a arătat că tratamentul cu dolutegravir 50 mg administrat de două ori pe zi a fost superior comparativ cu placebo, cu o diferență de tratament medie ajustată pentru modificarea față de momentul inițial a ARN HIV-1 plasmatic de -1,2 log₁₀ copii/ml (Î 95 % -1,5 – -0,8 log₁₀ copii/ml, p < 0,001). Răspunsurile din ziua 8 în acest studiu placebo controlat, au fost în totalitate în linie cu cele observate în studiul VIKING-3 (necontrolat placebo) incluzând la momentul inițial categoriile de rezistență la integrază. La săptămâna 48, 12/30 (40%) pacienții au prezentat ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml (ITT-E, algoritm tip Snapshot).

În cadrul unei analize combinate a VIKING-3 și VIKING-4 (n=186, populație VO), proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml la Săptămâna 48 a fost de 123/186 (66%). Proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml a fost de 96/126 (76%) pentru mutații No Q148, 22/41 (54%) pentru Q148+1 și 5/19 (26%) pentru mutații secundare Q148+≥2.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic de fază I/II deschis, multicentric, cu durata de 48 de săptămâni, aflat în derulare (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dolutegravir comprimate filmate și comprimate dispersabile după administrarea o dată pe zi au fost evaluate în cadrul unor scheme terapeutice combinate la subiecți infectați cu HIV-1 sugari, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani, majoritatea tratați anterior.

Rezultatele privind eficacitatea (tabelul 11) includ participanți tratați cu dozele recomandate de comprimate filmate sau de comprimate dispersabile administrate o dată pe zi.

Tabelul 11. Activitatea antivirală și imunologică până în săptămâna 24 și săptămâna 48 la pacienți copii și adolescenți

	Săptămâna 24 N=75		Săptămâna 48 N=66	
	n/N	% (Î 95%)	n/N	% (Î 95%)
Proporția participanților cu ARN HIV <50 c/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1 - 67,5)	43/66	65,2 (52,4 – 76,5)
Proporția participanților cu ARN HIV <400 c/ml ^b	62/75	82,7 (72,2 - 90,4)	53/66	80,3 (68,7 – 89,1)
	Median (n)	(C1, C3)	Median (n)	(C1, C3)
Modificarea față de valorile inițiale a numărului de celule CD4+ (celule/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Modificarea față de valorile inițiale a procentului de celule CD4+	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
C1, C3= Prima și, respectiv, a treia cuartilă.				
^a Rezultatele constând în valori <200 c/ml în urma testării ARN HIV-1 folosind o limită inferioară de detecție (low level of detection, LLOD) de 200 c/ml au fost cenzurate la >50 c/ml în cadrul acestei analize				
^b În cadrul analizelor s-a utilizat algoritmul snapshot				

Dintre participanții cu eșec virusologic, la 5/36 a apărut substituția G118R a integralei. Dintre aceștia cinci, 4 participanți au prezentat următoarele substituții suplimentare ale integralei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip. Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tivicay la copii și adolescenți cu vârste între 4 săptămâni și sub 6 ani cu infecție HIV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Nu există date disponibile privind utilizarea dolutegravir plus lamivudină ca schemă combinată de tratament la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dolutegravir este similară la subiecții sănătoși și cei infectați cu HIV. Variabilitatea farmacocinetică a dolutegravir este redusă până la moderată. În studiile de Faza I la subiecți sănătoși, valoarea interindividuală a CVb % pentru ASC și C_{max} au variat de la ~ 20 la 40% și C_τ de la 30-65 % în toate studiile. Variabilitatea interindividuală a profilului farmacocinetic a dolutegravirului a fost mai mare la pacienții infectați cu HIV decât la subiecții sănătoși. Variabilitatea intraindividuală (CVw %) este mai mică decât variabilitatea interindividuală.

Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile nu sunt echivalente ca biodisponibilitate. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor dispersabile este de aproximativ 1,6 ori mai mare decât a comprimatelor filmate. Prin urmare, o doză de dolutegravir de 50 mg administrată sub formă de comprimat(e) filmat(e) va conferi o expunere similară cu cea a unei doze de dolutegravir de 30 mg, administrată sub forma a șase comprimate dispersabile de 5 mg. În mod similar, o doză de dolutegravir de 40 mg administrată sub forma a patru comprimate filmate de 10 mg va asigura o expunere comparabilă cu a unei doze de dolutegravir de 25 mg administrată sub forma a cinci comprimate dispersabile de 5 mg.

Absorbție

Dolutegravir este absorbit rapid după administrare pe cale orală, cu un T_{max} mediu de 1 până la 3 ore după administrarea dozei sub formă de comprimate filmate sau comprimate dispersabile.

Alimentele au crescut gradul de absorbție și au încetinit rata de absorbție a dolutegravir. Biodisponibilitatea dolutegravir depinde de conținutul meselor: mesele cu conținut lipidic redus, moderat și ridicat au crescut $ASC_{(0-\infty)}$ dolutegravir cu 33%, 41%, și respectiv 66%, au prelungit C_{max} cu 46%, 52%, și respectiv 67%, și au prelungit T_{max} la 3, 4 și, respectiv, 5 ore de la 2 ore în condiții de repaus alimentar pentru comprimatul filmat. Aceste creșteri pot fi semnificative clinic în prezența rezistenței la anumiți inhibitori de integrază. Prin urmare, se recomandă administrarea Tivicay împreună cu alimente la pacienții infectați cu HIV cu rezistență la clasa de inhibitori de integrază (vezi pct. 4.2).

Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a dolutegravir.

Distribuție

Conform datelor *in vitro* dolutegravir se leagă în proporție ridicată (> 99 %) de proteinele plasmatice umane. Volumul aparent de distribuție este de între 17 l și 20 l la pacienții infectați cu HIV, în baza unei analize farmacocinetice populaționale. Legarea dolutegravir de proteinele plasmatice se face independent de concentrația de dolutegravir. Raportul concentrației radioactive sanguine și plasmatice totale asociate medicamentului avea o valoare medie între 0,441 și 0,535, indicând o asociere minimă de radioactivitate cu componentele celulare sanguine. Frațiunea liberă a dolutegravir în plasmă este crescută în prezența unor valori mici ale albuminei serice (< 35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Dolutegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR). La 13 subiecți netratați anterior care primeau tratament stabil cu dolutegravir plus abacavir/lamivudină, concentrația de dolutegravir în LCR a ajuns la o medie de 18 ng/ml (comparabilă cu concentrația plasmatică liberă și peste IC50).

Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. ASC în lichidul cervicovaginal, țesutul cervical și țesutul vaginal erau 6-10% din valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru. ASC în materialul seminal a fost de 7% și 17% în țesutul rectal față de valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru.

Metabolizare

Dolutegravir este metabolizat în principal prin glucuronidare via UGT1A1 cu o componentă CYP3A minoră. Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din doză). Cincizeci și trei la sută din doza orală totală este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează integral sau parțial substanței active neabsorbite sau excreției biliare a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar, pentru a forma compusul părinte în lumenul intestinal. Treizeci și doi la sută din doza orală totală este excretată în urină, reprezentată fiind de glucuronoconjugatul eteric al dolutegravir (18,9% din doza totală), de metabolitul rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

Interacțiuni medicamentoase

În vitro, dolutegravir nu a demonstrat o inhibiție directă sau inhibiție slabă ($IC_{50} > 50 \mu M$) a enzimelor citocromului P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, a uridin difosfat glucuroniltransferază (UGT)1A1 sau UGT2B7 sau a proteinelor transportoare Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substrat pentru enzime majore sau proteine transportoare (vezi pct.4.5).

In vitro, dolutegravir nu a fost substrat pentru proteinele transportoare umane OATP 1B1, OATP 1B3 sau OCT 1.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al dolutegravir este de ~ 14 ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) este de aproximativ 1l/oră la pacienții infectați cu HIV, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

Liniaritate/non-liniaritate

Liniaritatea farmacocineticii dolutegravir depinde de doză și formulare. După administrarea orală a medicamentului sub formă de comprimate filmate, în general, dolutegravir a prezentat o farmacocinetică neliniară cu creșteri mai mici decât proporționale cu doza de expunere plasmatică de la 2 la 100 mg; cu toate acestea, creșterea expunerii dolutegravir pare a fi proporțională cu doza de la 25 mg până la 50 mg pentru forma farmaceutică de comprimate filmate. La administrarea unei doze de 50 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi, expunerea pentru 24 de ore aproximativ s-a dublat comparativ cu administrarea dozei de 50 mg sub formă de comprimate filmate o dată pe zi.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Într-un studiu randomizat, de determinare a dozei, subiecții infectați cu HIV-1 care au fost tratați cu dolutegravir în monoterapie (ING11521) au demonstrat o activitate antivirală rapidă și dependentă de doză, cu scăderi medii ale ARN HIV-1 de 2,5 log₁₀ în ziua 11 pentru doza de 50 mg. Acest răspuns antiviral a fost menținut timp de 3 până la 4 zile după ultima doză din grupul tratat cu 50 mg sub formă de comprimate filmate.

Simulările farmacocinetice/farmacodinamice utilizând date colectate din cadrul studiilor clinice la pacienți rezistenți la integrază, sugerează că o creștere a dozei de la 50 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi la 100 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi poate conduce la creșterea eficacității dolutegravir la pacienții cu rezistență la integrază și opțiuni de tratament limitate datorate rezistenței avansate multi clasă.

Proporția de respondenți (ARN HIV-1 <50 c/ml) în săptămâna 24 a fost prevăzută să crească în jur de 4-18% la subiecții cu mutații secundare Q148 + ≥2 din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Chiar dacă aceste rezultate simulate nu au fost confirmate în cadrul studiilor clinice, această doză crescută poate fi considerată în prezența mutațiilor secundare Q148 + ≥2 din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I la pacienții cu opțiuni de tratament limitate per total datorate rezistenței avansate multi clasă. Nu există date clinice privind siguranța sau eficacitatea dozei de 100 mg administrate de două ori pe zi sub formă de comprimate filmate. Administrarea concomitentă cu atazanavir determină creșterea marcată a expunerii dolutegravir și nu trebuie utilizat în combinație cu această doză crescută deoarece nu a fost stabilită siguranța pentru rezultanta expunerii dolutegravirului.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Farmacocinetica dolutegravir administrat o dată pe zi sub formă de comprimate filmate și comprimate dispersabile de dolutegravir la subiecți infectați cu HIV-1 sugari, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani au fost evaluate în două studii clinice (P1093/ING112578 și ODYSSEY/201296) încă în derulare. În tabelul 12 sunt rezumate expunerile plasmatice simulate la starea de echilibru la doze administrate o dată pe zi, bazate pe intervale de greutate corporală.

Tabelul 12. Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai dolutegravir simulați după administrarea acestuia în doze o dată pe zi ajustate în funcție de greutatea corporală la subiecți copii și adolescenți infectați cu HIV-1

Interval de greutate (kg)	Forma farmaceutică de dolutegravir ^a	Doză administrată 1 dată pe zi (mg)	Media geometrică a parametrului farmacocinetic (Î 90%)		
			C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-24ore} (μg*h/ml)	C _{24ore} (ng/ml)

3 până la <6	CD	5	4,02 (2,12;7,96)	49,4 (21,6;115)	1070 (247;3830)
6 până la <10 ^b	CD	10	5,90 (3,23;10,9)	67,4 (30,4;151)	1240 (257;4580)
6 până la <10 ^c	CD	15	6,67 (3,75;12,1)	68,4 (30,6;154)	964 (158;4150)
10 până la <14	CD	20	6,61 (3,80;11,5)	63,1 (28,9;136)	719 (102;3340)
14 până la <20	CD	25	7,17 (4,10;12,6)	69,5 (32,1;151)	824 (122;3780)
	CF	40	6,96 (3,83;12,5)	72,6 (33,7;156)	972 (150;4260)
20 până la <25	CD	30	7,37 (4,24;12,9)	72,0 (33,3;156)	881 (137;3960)
	CF	50	7,43 (4,13;13,3)	78,6 (36,8;171)	1080 (178;4690)
25 până la <30	CF	50	6,74 (3,73;12,1)	71,4 (33,2;154)	997 (162;4250)
30 până la <35	CF	50	6,20 (3,45;11,1)	66,6 (30,5;141)	944 (154;4020)
≥35	CF	50	4,93 (2,66;9,08)	54,0 (24,4;118)	814 (142;3310)
Valoarea țintă: media geometrică				46 (37-134)	995 (697-2260)
CD=comprimat dispersabil CF=comprimat filmat a. Biodisponibilitatea dolutegravir CD este de ~1,6-ori mai mare decât a dolutegravir CF. b. <vârsta de 6 luni c. ≥vârsta de 6 luni					

În tabelul 13 sunt rezumate expunerile plasmatice simulate la starea de echilibru la doze alternative administrate de două ori pe zi bazate pe intervale de greutate corporală. Comparativ cu administrarea unei doze pe zi, datele simulate pentru doze alternative administrate de două ori pe zi nu au fost confirmate în studii clinice.

Tabelul 13. Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai dolutegravir simulați după administrarea acestuia în doze alternative de două ori pe zi ajustate în funcție de greutatea corporală la subiecți copii și adolescenți infectați cu HIV-1

Interval de greutate (kg)	Forma farmaceutică de dolutegravir ^a	Doză administrată de două ori pe zi (mg)	Media geometrică a parametrului farmacocinetic (Î 90%)		
			C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-12ore} (μg*h/ml)	C _{12ore} (ng/ml)

6 până la <10 ^b	CD	5	4,28 (2,10;9,01)	31,6 (14,6;71,4)	1760 (509;5330)
6 până la <10 ^c	CD	10	6,19 (3,15;12,6)	43,6 (19,4;96,9)	2190 (565;6960)
10 până la <14	CD	10	4,40 (2,27;8,68)	30,0 (13,5;66,0)	1400 (351;4480)
14 până la <20	CD	15	5,78 (2,97;11,4)	39,6 (17,6;86,3)	1890 (482;6070)
	CF	20	4,98 (2,55;9,96)	35,9 (16,5;77,4)	1840 (496;5650)
20 până la <25	CD	15	5,01 (2,61;9,99)	34,7 (15,8;76,5)	1690 (455;5360)
	CF	25	5,38 (2,73;10,8)	39,2 (18,1;85,4)	2040 (567;6250)
25 până la <30	CD	15	4,57 (2,37;9,05)	32,0 (14,6;69,1)	1580 (414;4930)
	CF	25	4,93 (2,50;9,85)	35,9 (16,4;77,4)	1910 (530;5760)
30 până la <35	CF	25	4,54 (2,31;9,10)	33,3 (15,3;72,4)	1770 (494;5400)
≥35	CF	25	3,59 (1,76;7,36)	26,8 (12,1;58,3)	1470 (425;4400)
CD=comprimat dispersabil CF=comprimat filmat a. Biodisponibilitatea dolutegravir CD este de ~1,6-ori mai mare decât a dolutegravir CF. b. <vârsta de 6 luni c. ≥vârsta de 6 luni					

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravir în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1, a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii dolutegravir.

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir la subiecții cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravir. Un studiu al farmacocineticii unei singure doze de 50 mg de dolutegravir sub formă comprimate filmate a fost efectuat la pacienți cu insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/ minut) și cu grupul martor sănătos corespunzător. Expunerea la dolutegravir a scăzut la aproximativ 40 % la subiecții cu insuficiență renală severă. Mecanismul scăderii este necunoscut. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Tivicay nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravir este metabolizat și eliminat în principal de ficat. O doză unică de 50 mg dolutegravir comprimate filmate a fost administrată la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child - Pugh clasa B) și la 8 adulți sănătoși corespunzatori din grupul martor. În timp ce concentrația plasmatică totală de dolutegravir a fost similară, o creștere de 1,5- 2 ori a fracțiunii nelegate a dolutegravir a fost observată în

cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu grupul martor. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii Tivicay nu a fost studiat.

Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor

Nu există nici o dovadă potrivit căreia polimorfismele comune din enzimele care metabolizează medicamentele ar modifica farmacocinetica dolutegravir într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic. În cadrul unei metaanalize care a folosit probe farmacogenomice colectate în studii clinice la subiecți sănătoși, subiecții cu genotipuri UGT1A1 (n = 7) care conferă o metabolizare lentă a dolutegravir au avut un clearance cu 32% mai mic al dolutegravir și un ASC cu 46% mai mare în comparație cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal prin UGT1A1 (n = 41).

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb și de Faza III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravir.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb și de Faza III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravir. Farmacocinetica dolutegravir după administrarea unei singure doze orale la pacienții japonezi este aparent similară cu parametrii observați la subiecții din Vest (SUA).

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitei C nu a avut nici un efect semnificativ clinic asupra expunerii la dolutegravir. Există date limitate referitoare la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B.

5.3 Date preclinice de siguranță

Dolutegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cursul analizelor *in vitro* la bacterii și celule de mamifere (în culturi) și al testului micronucleic *in vivo* al rozătoarelor. Dolutegravir nu s-a dovedit a fi carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

Dolutegravir nu a afectat fertilitatea masculină sau feminină la șobolani în doze de până la 1000 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 24 de ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC).

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că dolutegravir traversează bariera placentară.

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de șobolan, la doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 și până la ziua 17 de gestație nu a provocat toxicitate maternă, efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenitate (de 27 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC).

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de iepure la doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 până în ziua 18 de gestație nu a provocat efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenității (de 0,40 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC). La iepuri, toxicitatea maternă (scăderea consumului de alimente, cantități reduse/inexistente de materii fecale/urină, suprimarea creșterii în greutate) a fost observată la 1000 mg/kg (de 0,40 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC).

Într-un studiu de evaluare a toxicității la puii de șobolan, administrarea de dolutegravir a determinat moartea a doi pui înainte de ablactare la doze de 75 mg/kg/zi. Pe durata de tratament anterioară ablactării, creșterea ponderală medie a fost redusă în acest grup, iar scăderea a persistat pe toată durata studiului pentru femele pe durata perioadei post-ablactare. Expunerea sistemică la această doză (conform ASC) la dolutegravir a fost de

aproximativ 17-20 de ori mai mare decât la om la nivelul de expunere recomandat la copii și adolescenți. Nu s-au identificat alte organe țintă la pui comparativ cu adulții. În studiul de dezvoltare pre/post-natală la șobolan, valori reduse ale greutății corporale la puiul în creștere au fost observate în timpul alăptării la doze toxice pentru mamă (de aproximativ 27 de ori nivelul de expunere observat la om obținut cu doza maximă recomandată la om).

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de dolutegravir a fost evaluat în studii de toxicitate a dozelor orale repetate la șobolan (până la 26 săptămâni) și la maimuță (până la 38 de săptămâni). Efectul principal al dolutegravir s-a manifestat prin intoleranță gastro-intestinală sau iritații la șobolan și maimuță la doze care generează expuneri sistemice de aproximativ 21 și, respectiv, 0,82 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC. Deoarece se consideră că intoleranța gastro-intestinală (GI) se datorează administrării substanței active locale, parametrii mg/kg sau mg/m² sunt factori adecvați de determinare a siguranței pentru această toxicitate. Intoleranța GI la maimuțe s-a produs la de 15 de ori doza umană echivalentă mg/kg (pe baza 50 kg umane), precum și de 5 ori doza umană mg/m² echivalentă pentru o doză clinică de 50 mg de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu

Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol

Talc

Oxid galben de fer (E172) (*pentru comprimatele de 25 mg și 50 mg*)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Tivicay 10 mg comprimate filmate

5 ani

Tivicay 25 mg comprimate filmate

4 ani

Tivicay 50 mg comprimate filmate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Tivicay 10 mg comprimate filmate

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul desicant.

Tivicay 25 mg și 50 mg comprimate filmate

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) închise cu capac cu filet din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă. Flacoanele conțin 30 sau 90 de comprimate filmate.

Tivicay 10 mg comprimate filmate

Fiecare flacon conține un agent deshidratant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 5 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține dolutegravir de sodiu echivalent cu dolutegravir 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat dispersabil.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, de aproximativ 6 mm în diametru, marcate cu "SV H7S" pe una din fețe și cu "5" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tivicay este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (Human Immunodeficiency Virus - HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni sau peste și care cântăresc cel puțin 3 kg.

4.2 Doze și mod de administrare

Tivicay trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți

Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

Doza recomandată de dolutegravir este de 30 mg (șase comprimate dispersabile de 5 mg) pe cale orală o dată pe zi.

La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau rifampicină). Vezi pct. 4.5.

Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic)

Doza recomandată de dolutegravir este de 30 mg (șase comprimate dispersabile de 5 mg) de două ori pe zi.

În prezența rezistenței documentate, care include mutația Q148 + ≥ 2 mutații genetice secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L741, simularea sugerează că se poate lua în considerare o doză crescută la pacienții cu opțiuni limitate de tratament, (mai puțin de 2 medicamente active), din cauza rezistenței avansate multi-clasă (vezi pct. 5.2).

Decizia de a folosi dolutegravir la astfel de pacienți trebuie să fie susținută de profilul de rezistență la integrază (vezi pct. 5.1).

Adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 4 săptămâni și peste și greutate corporală de cel puțin 3 kg

Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază

Doza de dolutegravir recomandată este stabilită în funcție de greutatea corporală și vârstă (vezi Tabelul 1 și pct. 5.2).

Tabelul 1. Recomandări privind dozele la copii și adolescenți pentru comprimatele dispersabile

Greutate corporală (kg)	Doză
3 până la mai puțin de 6	5 mg o dată pe zi
6 până la mai puțin de 10 < 6 luni	10 mg o dată pe zi
≥ 6 luni	15 mg o dată pe zi
10 până la mai puțin de 14	20 mg o dată pe zi
14 până la mai puțin de 20	25 mg o dată pe zi
20 sau mai mult	30 mg o dată pe zi

Alternativ, dacă se preferă, doza poate fi împărțită în două doze egale, cu administrarea unei doze în cursul dimineții, iar a celeilalte doze seara (vezi tabelul 2 și pct. 5.2).

Tabelul 2. Recomandări alternative privind dozele la copii și adolescenți pentru comprimatele dispersabile

Greutate (kg)	Doză
3 până la mai puțin de 6	---
6 până la mai puțin de 10 < 6 luni	5 mg de două ori pe zi
≥ 6 luni	10 mg de două ori pe zi
10 până la mai puțin de 14	10 mg de două ori pe zi
14 până la mai puțin de 20	15 mg de două ori pe zi
20 sau mai mult	15 mg de două ori pe zi

Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază

În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există suficiente date pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți, copii și sugari.

Comprimatele filmate

Tivicay este disponibil sub formă de comprimate dispersabile pentru pacienții cu vârsta de 4 săptămâni și peste și o greutate corporală de cel puțin 3 kg sau pentru pacienții la care administrarea de comprimate filmate este inadecvată. Tivicay este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate filmate pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste și o greutate corporală de cel puțin 14 kg. Pacienții pot înlocui tratamentul pe bază de comprimate dispersabile cu cel constând în comprimate filmate și invers. Cu toate acestea, biodisponibilitatea comprimatelor dispersabile și a comprimatelor filmate nu este comparabilă, astfel încât acestea nu sunt interschimbabile mg pe mg (vezi pct. 5.2). Spre exemplu, doza recomandată de comprimate dispersabile la adulți este de 30 mg, comparativ cu 50 mg în cazul comprimatelor filmate.

Pacienții care trec de la administrarea comprimatelor dispersabile la cea a comprimatelor filmate sau invers trebuie să respecte recomandările privind dozele specifice formei farmaceutice utilizate.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Tivicay, acesta trebuie să o ia cât mai curând posibil, luând în considerare faptul că administrarea următoarei doze să nu fie necesară în următoarele 4 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 4 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, fără dializă). Nu sunt disponibile date privind subiecții tratați prin dializă, deși la acest grup de pacienți nu se estimează diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child - Pugh clasa A sau B). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child - Pugh clasa C); așadar, dolutegravir trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dolutegravir la copii cu vârsta sub 4 săptămâni sau cu greutatea corporală sub 3 kg nu au fost încă stabilite. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți, copii și sugari. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tivicay poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, ar fi de preferat ca Tivicay să fie luat cu alimente pentru a crește expunerea (în special la pacienți cu mutații de tip Q148) (vezi pct. 5.2). Comprimatele dispersabile pot fi dizolvate în apă potabilă sau înghițite întregi cu apă potabilă.

Atunci când sunt dizolvate, cantitatea de apă va depinde de numărul comprimatelor prescrise.

Comprimatul/comprimatele trebuie dizolvat(e) complet înainte de înghițire. Comprimatele nu trebuie însă mestecate, tăiate, sau zdrobite. Trebuie administrată doza de medicament în cel mult 30 de minute după pregătirea acesteia. Dacă au trecut mai mult de 30 de minute, se aruncă doza, se clătește recipientul și se pregătește o doză nouă. În prospectul din ambalaj sunt furnizate instrucțiuni complete cu privire la dizolvarea comprimatelor (vezi Instrucțiunile de utilizare pas cu pas).

În cazul în care comprimatele sunt înghițite întregi, pacienții nu trebuie să administreze mai mult de un comprimat simultan pentru a reduce riscul de înecare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamente cu intervale terapeutice înguste, care sunt substraturi ale transportorului cationic organic 2 (OCT2), incluzând, dar fără a se limita la, fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină; vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționare specială privind rezistența la clasa inhibitorilor de integrază

Decizia de a folosi dolutegravir în prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază trebuie să aibă în vedere faptul că activitatea dolutegravirului este semnificativ compromisă în cazul tulpinilor virale cu mutația Q148+≥2 mutații genetice secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (vezi pct. 5.1). Este incert în ce măsură dolutegravir oferă eficacitate suplimentară în prezența acestui profil de rezistență (vezi pct. 5.2).

Reacții de hipersensibilitate

În cursul tratamentului cu dolutegravir au fost raportate reacții de hipersensibilitate și acestea s-au caracterizat prin erupții cutanate tranzitorii, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv reacții hepatice severe. Tratamentul cu dolutegravir și alte medicamente suspectate trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar semne sau simptome ale unor reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de creșterea valorilor enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și bilirubina. Întârzierea întreruperii tratamentului cu dolutegravir sau cu alte substanțe active suspecte după instalarea hipersensibilității poate conduce la o reacție alergică cu potențial letal.

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV și deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportunistici asimptomatici sau reziduali care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Lista de exemple relevante include retinita cu Citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul, atunci când este cazul. De asemenea, s-au raportat boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apăreau în contextul reconstituției imune; cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

La începutul tratamentului cu dolutegravir la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C s-au observat creșteri ale parametrilor biochimici hepatici care corespundeau sindromului reconstituției imune. Monitorizarea parametrilor hepatici este recomandată la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C. Se recomandă o atenție deosebită la inițierea sau menținerea tratamentului eficient împotriva hepatitei B (prin consultarea ghidurilor terapeutice), în contextul inițierii terapiei pe bază de dolutegravir la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B (vezi pct. 4.8).

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că terapia cu dolutegravir sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

Interacțiuni medicamentoase

Factorii care scad expunerea sistemică a dolutegravir trebuie evitați în contextul prezenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. Aceasta include administrarea concomitentă de medicamente care scad expunerea sistemică a dolutegravir (de exemplu antiacide ce conțin magneziu/aluminiu, suplimente cu fier și calciu, multivitamine și agenți de inducție, etravirină (fără administrare de inhibitori de protează potențați) tipranavir/ritonavir, rifampicină, sunătoare și anumite medicamente anti-epileptice) (vezi pct. 4.5).

Dacă este administrat împreună cu alimente, Tivicay și suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi administrate în același timp. Dacă Tivicay se administrează în condiții de repaus alimentar, se recomandă ca suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu să fie administrate la 2 ore după sau la 6 ore înainte de administrarea Tivicay (vezi pct. 4.5).

Administrarea de dolutegravir a determinat creșterea concentrațiilor de metformină. Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei (vezi pct. 4.5). Metformina este eliminată pe cale renală și, prin urmare, este importantă monitorizarea funcției renale în timpul administrării concomitente cu dolutegravir. Această combinație poate crește riscul de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată (stadiul 3a al clearance-ului creatininei [Cl_{Cr}] 45–59 ml/min) și se recomandă o abordare prudentă. Este foarte important să se ia în considerare scăderea dozei de metformină.

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată a fi plurifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool, imunosupresia severă, un indice ridicat de masă corporală), au fost raportate cazuri de osteonecroză la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să solicite sfatul medical dacă prezintă dureri articulare, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale se poate produce o creștere ponderală, precum și o creștere a nivelului lipidelor și glucozei sanguine. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu nivelul de control al bolii și cu stilul de viață. În ceea ce privește nivelul lipidelor și greutatea, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului. Monitorizarea lipidelor și glucozei sanguine se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate corespunzător.

Lamivudină și dolutegravir

Schema de tratament formată din cele două medicamente, dolutegravir 50 mg sub formă de comprimate filmate o dată pe zi și lamivudină 300 mg o dată pe zi, a fost cercetată în cadrul a două studii randomizate ample, cu design orb, GEMINI 1 și GEMINI 2 (vezi pct. 5.1). Această schemă de tratament este adecvată doar pentru tratarea infecției cu HIV-1, atunci când nu este cunoscută sau suspectată rezistența la clasa inhibitorilor de integrază sau la lamivudină.

Excipienți

Tivicay conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir

Toți factorii care scad expunerea la dolutegravir trebuie evitați în contextul prezenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază.

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către UGT1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, gpP și BCRP; prin urmare, medicamentele care induc aceste enzime pot scădea concentrația plasmatică a dolutegravir și reduce efectul terapeutic al dolutegravir (vezi tabelul 3). Administrarea concomitentă a dolutegravir împreună cu alte medicamente care inhibă aceste enzime poate crește concentrația plasmatică a dolutegravir (vezi tabelul 3).

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite antiacide (vezi tabelul 3).

Efectul dolutegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

In vivo, dolutegravir nu a avut efect asupra midazolamului, un substrat al CYP3A4. Pe baza datelor *in vivo* și/sau *in vitro*, nu se anticipează vreun efect al dolutegravirului asupra farmacocineticii medicamentelor ce constituie substraturi ale unor enzime majore sau proteine transportoare cum sunt CYP3A4, CYP2C9 și gp-P (pentru mai multe informații vezi pct. 5.2).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2) și transportorul polimedicament și de expulzare a toxinelor (MATE-1). *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracția secretoare este dependentă de transportul OCT2 și MATE-1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor a căror excreție depinde de OCT2 și/sau MATE-1 (de exemplu: fampridină [cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină], metformină) (vezi tabelul 3).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii captării renale, transportorii anionici organici (OAT1) și OAT3. Având în vedere lipsa efectelor asupra farmacocineticii *in vivo* a substratului OAT pentru tenofovir, inhibarea *in vivo* a OAT1 este puțin probabilă. Inhibarea *in vivo* a OAT3 nu a fost studiată. Dolutegravir poate crește concentrația plasmatică a medicamentelor a căror excreție este dependentă de OAT3.

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale selectate sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile dintre dolutegravir și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în tabelul 3 (creșterea este indicată prin "↑", scăderea - prin "↓", nicio modificare - prin "↔", aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice - prin "ASC", concentrația plasmatică maximă observată - prin " C_{max} ", concentrația la sfârșitul intervalului de dozare prin " C_t ").

Tabelul 3: Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Agenti antivirali HIV-1		
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Etravirină fără inhibitori de protează potențați	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88% Etravirină ↔ (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Etravirina fără inhibitori de protează potențați a redus concentrația plasmatică a dolutegravir. Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi în cazul utilizării concomitente cu etravirină fără inhibitori de protează potențați. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Dolutegravir nu trebuie utilizat împreună cu etravirină fără administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir sau lopinavir/ritonavir la pacienți rezistenți la IIN (vezi mai jos în tabel).
Lopinavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28%	Nu este necesară ajustarea dozei.

	Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	
Darunavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (grupuri de control istorice) (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu efavirenz. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ efavirenz (vezi pct. 4.4).
Nevirapină	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar datorită inducției, este de așteptat o scădere a expunerii sistemice observate ca și în cazul efavirenz).	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu nevirapină. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ nevirapină (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (grupuri de control istorice) (inhibiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Tivicay nu trebuie administrat în doze mai mari de 30 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi pct. 5.2) datorită lipsei datelor.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121%	Nu este necesară ajustarea dozei. Tivicay nu trebuie administrat în doze mai mari de 30 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi pct. 5.2) datorită lipsei datelor.

	Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibiția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi, în contextul administrării concomitente cu tipranavir/ritonavir. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți antivirali		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir nu a modificat concentrația plasmatică a dolutegravir într-o măsură relevantă clinic. Dolutegravir nu a modificat concentrația plasmatică a daclatasvir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți		
<i>Blocante ale canalelor de potasiu</i>		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină)	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmatice crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului OCT2; administrarea concomitentă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu dolutegravir este contraindicată.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu carbamazepină. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienți rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, alternative la carbamazepină.
Oxcarbazepină Fenitoină	Dolutegravir ↓	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi atunci când

Fenobarbital	(Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A; este de așteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	este administrat concomitent cu acești inductori metabolici. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienții rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinații alternative care nu includ acești inductori metabolici.
Agenți antifungici derivați de azol		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei. Ținând cont de datele aferente altor inhibitori CYP3A4, nu se estimează o creștere marcantă.
Produse din plante		
Sunătoare	Dolutegravir↓ (Nu s-a studiat, dar din cauza inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A, este de așteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu sunătoare. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienții rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinații alternative care nu includ sunătoare.
Antiacide și suplimente		
Antiacide care conțin magneziu/ aluminiu	Dolutegravir↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Antiacidele care conțin magneziu/aluminiu trebuie administrate la distanță în timp față de administrarea de dolutegravir (minimum la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Suplimente de calciu (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Dacă Tivicay se administrează împreună cu alimente, suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi luate în același timp. - Dacă Tivicay este administrat à jeun, suplimentele trebuie administrate cu minimum 2 ore după sau cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay. Reducerea expunerii la dolutegravir au fost observate la administrarea dolutegravir și a suplimentelor à jeun. După masă, schimbările privind expunerea în urma administrării împreună cu suplimente de calciu sau fier au fost modificate de efectul alimentației, rezultând o expunere similară cu cea obținută cu dolutegravir administrat à jeun.
Suplimente de fier (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Multivitamine (care conțin calciu, fier și magneziu) (à jeun)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Corticosteroizi		
Prednison	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antidiabetice		

Metformină	Metformină↑ Atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir 50 mg comprimate filmate o dată pe zi: Metformină ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir 50 mg comprimate filmate de două ori pe zi: Metformină ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei. La pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir, din cauza creșterii riscului de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată ca urmare a concentrației crescute de metformină (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicină	Dolutegravir↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți trebuie administrată de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu rifampicină în contextul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. La copii și adolescenți, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Rifabutină	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Norelgestromină (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (HL), asupra hormonului foliculostimulant (FSH) și asupra progesteronului. Ajustarea dozei de contraceptive orale nu este necesară, atunci când se administrează concomitent cu dolutegravir.
<i>Analgezice</i>		
Metadonă	Dolutegravir ↔ Metadonă ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei fiecărui medicament.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tivicay poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Un volum mare de date provenite de la femeile gravide (mai mult de 1 000 de expuneri) nu au indicat toxicitate malformativă sau feto/neonatală asociată cu dolutegravir.

Două studii mari de supraveghere a rezultatelor nașterilor (peste 14 000 nașteri) din Botswana (Tsepamo) și Eswatini, precum și din alte surse, nu indică un risc crescut apariție a malformațiilor de tub neural după expunerea la dolutegravir.

Incidența defectelor de tub neural la nivelul populației generale variază între 0,5 și 1 caz la 1 000 de nou-născuți vii (0,05-0,1%).

Datele din studiul Tsepamo nu arată vreo diferență semnificativă în ceea ce privește incidența defectelor de tub neural (0,11%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 9 400 de expuneri), comparativ cu cele care au fost tratate la concepție cu regimuri antiretrovirale care nu conțineau dolutegravir (0,11%) sau comparativ cu femeile neinfectate cu HIV (0,07%).

Datele studiului Eswatini arată aceeași incidență a defectelor tubului neural (0,08%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 4 800 de expuneri), ca și la sugarii femeilor neinfectate cu HIV (0,08%).

Datele analizate din Registrul de sarcini cu tratament antiretroviral (RSA) din peste 1 000 de sarcini care au fost expuse în primul trimestru la tratament cu dolutegravir comparativ cu media generală sau cu femeile infectate cu HIV.

În studiile de toxicitate la animale asupra funcției de reproducere, nu s-au constatat rezultate negative în ceea ce privește dezvoltarea, inclusiv defecte de tub neural (vezi pct. 5.3).

Dolutegravir traversează bariera placentară la om. La femeile gravide care sunt în evidență cu HIV, concentrația mediană a dolutegravir la nivelul cordonului ombilical fetal a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare în comparație cu concentrația plasmatică periferică la mamă.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele dolutegravirului asupra nou-născuților.

Alăptarea

Dolutegravir se excretă în laptele matern în cantități mici (s-a indicat un raport mediu lapte matern/plasma maternă al dolutegravir de 0,033). Nu există suficiente date în ceea ce privește efectele dolutegravir asupra nou-născuților/sugarilor.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele dolutegravir asupra fertilității umane masculine sau feminine. Studiile la animale nu indică efecte ale dolutegravir asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu dolutegravir. Trebuie să se aibă în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale dolutegravir atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai severă reacție adversă observată la un pacient a fost o reacție de hipersensibilitate care a inclus erupții cutanate și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cursul tratamentului au fost greața (13%), diareea (18%) și cefaleea (13%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin probabil corelate cu administrarea de dolutegravir sunt prezentate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 4 Reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Sindrom de reconstituție imună (vezi pct. 4.4)**
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Frecvente	Vise anormale
	Frecvente	Depresie
	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Atac de panică
	Mai puțin frecvente	Ideație suicidară*, tentativă de suicid* *în special în cazul pacienților cu antecedente de depresie sau boli psihice.
	Rare	Sinucid finalizat* *în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Vărsături
	Frecvente	Flatulență
	Frecvente	Dureri în zona superioară a abdomenului
	Frecvente	Durere abdominală
	Frecvente	Discomfort abdominal
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/sau ale aspartataminotransferazei (AST)
	Mai puțin frecvente	Hepatită
	Rare	Insuficiență hepatică acută, bilirubină crescută***
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvente	Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Artralgie
	Mai puțin frecvente	Mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), greutate crescută

** Vezi mai jos sub Descrierea reacțiilor adverse selectate.

*** în asociere cu transaminaze crescute.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor de laborator

În prima săptămână de tratament cu dolutegravir au fost observate creșteri ale nivelului creatininei serice, care au rămas stabile pe parcursul a 48 de săptămâni. O modificare medie de la valoarea inițială de 9,96 $\mu\text{mol/l}$ a fost observată după 48 de săptămâni de tratament. Creșterile creatininei au fost similare indiferent de regimul terapeutic folosit. Aceste modificări nu sunt considerate relevante clinic, deoarece nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

În studiile de Fază III a fost permisă înrolarea pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, cu condiția ca valorile parametrilor biochimici hepatici la momentul inițial să nu depășească de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). În general, profilul de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C a fost similar cu cel observat la pacienții fără infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, deși frecvența valorilor anormale ale AST și ALT a fost mai mare în subgrupul de pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C pentru toate grupurile de tratament. La începutul tratamentului cu dolutegravir au fost observate creșteri ale valorilor analizelor hepatice corespunzătoare sindromului de reconstituție imună la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, în special la cei al căror tratament împotriva hepatitei B a fost întrerupt (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV care prezintă deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, au fost raportate tulburări autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot apărea la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Parametrii metabolici

Greutatea corporală și valorile lipidelor plasmatice și glicemiei pot crește în timpul tratamentului antiretroviral (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor disponibile din studiile în derulare P1093 (ING112578) și ODYSSEY (201296), efectuate la 172 de sugari, copii și adolescenți (cu vârsta de 4 săptămâni și peste până la vârste mai mici de 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 3 kg), cărora li s-au administrat dozele recomandate de comprimate dispersabile sau comprimate filmate o dată pe zi, nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul cu dolutegravir este limitată.

Experiența limitată cu doze unice mai mari (până la 250 mg la subiecți sănătoși) nu a relevat semne sau simptome specifice, în afara celor enumerate ca reacții adverse.

Abordarea terapeutică ulterioară trebuie să se facă în conformitate cu indicațiile clinice sau cu recomandările Agenției Naționale pentru Substanțe și Preparare Chimice Periculoase, dacă sunt disponibile. Nu există niciun tratament specific pentru supradozajul cu dolutegravir. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv, fiind monitorizat adecvat, dacă este cazul. Deoarece dolutegravir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie îndepărtat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AJ03.

Mecanism de acțiune

Dolutegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazii și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Efecte farmacodinamice

Activitate antivirală în culturi celulare

Pentru diferitele tulpini de laborator obținute prin intermediul PBMC, CI_{50} pentru dolutegravir a fost de 0,5 nm, iar atunci când s-au utilizat celule MT4, a variat de la 0,7 la 2 nm. Valori ale CI_{50} similare au fost observate pentru tulpinile clinice izolate, fără nicio diferență majoră între subtipuri; într-o serie de 24 de izolate HIV-1 ale subtipurilor A, B, C, D, E, F și G și din grupul O, valoarea medie a CI_{50} fiind de 0,2 nm (interval 0,02 – 2,14). Valoarea medie a CI_{50} pentru 3 tulpini izolate HIV-2 a fost de 0,18 nm (interval 0,09 – 0,61).

Activitatea antivirală în asociere cu alți agenți antivirali

Nu au fost observate efecte antagoniste *in vitro* în cazul dolutegravir și al altor medicamente antiretrovirale testate: stavudină, abacavir, efavirenz, nevirapină, lopinavir, amprenavir, enfuvirtidă, maraviroc și raltegravir. În plus, nu au fost observate efecte antagoniste pentru dolutegravir și adefovir, iar ribavirina nu a avut niciun efect evident asupra activității dolutegravir.

Efectul serului uman

În ser uman 100 %, modificarea medie a concentrației proteinelor a fost de 75 ori, rezultând o valoare CI_{90} de 0,064 μ g/ml ajustată în funcție de proteine.

Rezistență

Rezistența in vitro

Pasajul serial este utilizat pentru a studia evoluția rezistenței *in vitro*. La utilizarea tulpinilor de laborator HIV-1 IIIB în timpul pasajului pe parcursul a 112 zile, mutațiile selectate au apărut încet, cu substituții în pozițiile S153Y și F, rezultând o modificare (*fold change*, FC) de maximum 4 ori a susceptibilității (interval 2-4). Aceste mutații nu au fost selectate la pacienții tratați cu dolutegravir în studiile clinice. Folosind tulpina NL432, au fost selectate mutațiile E92Q (FC 3) și G193E (de asemenea, FC 3). Mutația E92Q a fost selectată

la pacienții cu rezistență pre-existentă la raltegravir care au fost tratați apoi cu dolutegravir (prezentate ca mutații secundare pentru dolutegravir).

În experimentele de selecție ulterioare în care s-au utilizat izolate clinice din subtipul B, mutația R263K a fost observată în toate cele cinci tulpini izolate (după 20 de săptămâni și în continuare). La izolatele din subtipul C (n=2) și A/G (n=2), substituția R263K a integralei a fost selectată într-un singur izolat, iar G118R – în două izolate. R263K a fost raportată la doi pacienți individuali din programul clinic, tratați anterior cu ART, dar neexpuși la IIN, cu subtipurile B și C, fără a se constata vreun efect asupra susceptibilității la dolutegravir *in vitro*. G118R reduce sensibilitatea la dolutegravir în cazul mutațiilor direcționate pe situs (FC 10), dar nu a fost detectat la pacienții cărora li s-a administrat dolutegravir în programul de Faza III.

Mutațiile primare pentru raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q și T66I) nu afectează sensibilitatea *in vitro* la dolutegravir ca mutațiile unice. Când mutațiile secundare asociate inhibitorului de integrază (pentru raltegravir/elvitegravir) sunt adăugate la aceste mutații primare în experimentele cu mutații direcționate pe situs, sensibilitatea dolutegravir rămâne neschimbată (FC < 2 vs virus de tip sălbatic), cu excepția cazului mutațiilor Q148, când o FC de 5-10 ori sau mai mare este întâlnită în combinații de anumite mutații secundare. Efectul mutațiilor Q148 (H/R/K) a fost, de asemenea, verificat în experimentele de pasaj cu mutații direcționate pe situs. În pasajul serial cu tulpina NL432, începând cu tulpinile prezentând mutațiile direcționate pe situs N155H sau E92Q, nu a fost observată selecția ulterioară a rezistenței (FC nemodificat de cca 1). În contrast, începând cu tulpinile ce prezintă mutația Q148H (FC 1), a fost observată o varietate de mutații secundare urmată de o creștere consecutivă a FC la valori > 10.

Nu a fost determinată o valoare de referință fenotipică clinic relevantă (FC vs. virus de tip sălbatic); rezistența genotipică a fost un factor mai bun de predicție a rezultatului.

Șapte sute cinci izolate rezistente la raltegravir obținute de la pacienți tratați cu raltegravir au fost analizate în ceea ce privește sensibilitatea la dolutegravir. Dolutegravir are un FC mai mic sau egal cu 10 pentru 94 % dintre cele 705 izolate clinice.

Rezistența in vivo

La pacienții netratați anterior cărora li s-a administrat dolutegravir + 2 INRT în studiile de Fază IIB și Fază III nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază sau la clasa INRT (n = 1118, urmărire de 48-96 săptămâni). La pacienții netratați anterior cărora li s-a administrat schema terapeutică cu dolutegravir + lamivudină în studiile GEMINI până în săptămâna 144 (n=716) nu s-a observat apariția rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază sau la clasa INRT.

La pacienții cu eșec virusologic la terapii anterioare, dar netratați anterior cu clasa inhibitorilor de integrază (studiul SAILING), au fost observate substituții ale integralei la 4/354 dintre pacienții (urmărire de 48 săptămâni) tratați cu dolutegravir, care a fost administrat în combinație cu o terapie de fond selectată de investigator (BR). Dintre aceștia patru, doi subiecți au prezentat o substituție unică a integralei (R263K), cu o FC maximă de 1,93, un subiect a prezentat o substituție polimorfică V151V/I a integralei cu o FC maximă de 0,92 și un subiect a prezentat mutații preexistente ale integralei și se presupune ca a fost expus la inhibitori de integrază sau infectat cu un virus rezistent la inhibitori de integrază prin transmitere. Mutația R263K a fost de asemenea selectată *in vitro* (vezi mai sus).

În prezența rezistenței la clasa integrazelor (studiul VIKING-3) următoarele mutații au fost selectate la 32 de pacienți cu eșec virusologic definit prin protocol (EVDP) până în săptămâna 24 și cu genotipuri pereche (toți fiind tratați cu dolutegravir comprimate filmate de 50 mg de două ori pe zi + agenți de fond optimizați): 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), și N155H (n=1) și E157E/Q (n=1). Rezistența la inhibitori de integrază apărută pe parcursul tratamentului a fost observată, de obicei, la pacienții cu mutație Q148 detectată anterior (la momentul inițial sau în antecedente). Alți cinci pacienți au prezentat EVDP între săptămânile 24 și 48, iar 2 dintre aceștia 5 au prezentat mutații apărute pe durata tratamentului. Mutațiile apărute pe parcursul tratamentului sau combinațiile de mutații au fost L74I (n=1), N155H (n=2).

Studiul VIKING-4 a examinat acțiunea dolutegravir (plus terapie optimizată de fond) la subiecți cu rezistență

genotipică primară la IIN la Screening pentru 30 subiecți. Mutațiile emergente pe durata tratamentului au fost în concordanță cu cele observate în cadrul studiului VIKING-3.

La pacienții copii și adolescenți cu eșec virusologic la terapiile anterioare, dar neexpuși anterior la clasa inhibitorilor de integrază, a fost observată substituția G118R a integralei la 5/159 dintre pacienții tratați cu dolutegravir, administrat în combinație cu o terapie de fond selectată de investigator. Dintre aceștia cinci, 4 participanți au prezentat substituții suplimentare asociate integralei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip. Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori.

Efecte asupra electrocardiografei

Nu au fost observate efecte relevante asupra intervalului QTc, cu doze ce depășesc de aproximativ trei ori doza clinică.

Eficacitate și siguranța clinică

Pacienți netratați anterior

Eficacitatea dolutegravir la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost tratați anterior, se bazează pe analizele datelor din săptămâna 96 ce provin din două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, cu control activ, SPRING-2 (ING113086) și SINGLE (ING114467). Aceasta este susținută de datele din săptămâna 96 provenite dintr-un studiu deschis, randomizat și controlat cu comparator activ FLAMINGO (ING114915) și de date suplimentare din cadrul studiului deschis SINGLE la 144 de săptămâni. Eficacitatea dolutegravir în combinație cu lamivudină la adulți este susținută de datele la săptămâna 144 din două studii identice de 148 de săptămâni, randomizate, multicentrice, dublu-orb de evaluare a non-inferiorității, GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543).

În studiul SPRING-2, au fost randomizați 822 de adulți cărora li s-a administrat cel puțin o doză fie de dolutegravir 50 mg, comprimate filmate, o dată pe zi, fie de raltegravir (RAL) 400 mg de două ori pe zi, ambele administrate fie cu ABC/3TC, fie cu TDF/FTC. La momentul inițial, vârsta mediană a pacienților era de 36 de ani, 14 % erau femei, 15 % de altă rasă decât caucaziană, 11 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C și 2 % erau încadrați în Clasa C - CDC, aceste caracteristici fiind similare între grupurile de tratament.

În studiul SINGLE, au fost randomizați 833 de subiecți și au primit cel puțin o doză fie de 50 mg dolutegravir comprimate filmate o dată pe zi, cu o combinație în doză fixă de abacavir-lamivudină (Dolutegravir + ABC/3TC), sau cu o combinație în doză fixă de efavirenz, tenofovir și emtricitabină (EFV/TDF/FTC). La momentul inițial, vârsta mediană a pacienților era de 35 de ani, 16 % erau femei, 32 % de altă rasă decât caucaziană, 7 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C și 4 % erau încadrați în Clasa C - CDC, aceste caracteristici fiind similare între grupurile de tratament.

Rezultatele aferente criteriului de evaluare principal și alte rezultate evaluate în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de principalele covariabile inițiale) pentru studiile SPRING-2 și SINGLE sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Răspunsul în studiile SPRING-2 și SINGLE la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg, o dată pe zi + 2 INRT N=411	RAL 400 mg, de 2 ori pe zi + 2 INRT N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC, o dată pe zi N=414	EFV/TDF/FTC o dată pe zi N=419
ARN HIV-1 <50 copii/ml	88%	85%	88%	81%
Diferența între tratamente	2,5% (Î 95% : -2,2%, 7,1%)		7,4% (Î 95%: 2,5%, 12,3%)	

*				
Absența răspunsului virusologic†	5%	8%	5%	6%
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcție de covariabilele la momentul inițial				
Încărcătura virală inițială (copii/ml)				
≤100000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 și <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%)
Terapie INRT de bază				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sex				
Masculin	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminin	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă				
Caucasiană	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro –Americană/Africană /Alta	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârsta (ani)				
<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%)
Modificarea medie a CD4 față de valorile inițiale	230	230	246‡	187‡
* Ajustată pentru factorii de stratificare de la momentul inițial. † Include subiecți care au trecut de la BR la o clasă nouă sau care au schimbat BR nepermis conform protocolului sau din cauza lipsei de eficacitate constatate înainte de săptămâna 48 (doar pentru studiul SPRING-2), subiecți care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48 din cauza lipsei de eficacitate sau pierderii eficacității și subiecți care prezintă ≥50 de copii în intervalul de 48 de săptămâni. ‡ Media ajustată a diferenței între tratamente a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p<0,001)				

La săptămâna 48, dolutegravir a prezentat rezultate non- inferioare față de raltegravir în studiul SPRING-2, iar în studiul SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC a prezentat rezultate superioare față de efavirenz/ TDF/ FTC (p=0,003), date prezentate în tabelul 5 de mai sus. În studiul SINGLE, timpul median până la supresia virală a fost mai scurt la pacienții tratați cu dolutegravir (28 zile în comparație cu 84 zile, (p<0,0001, analiză pre-specificată și ajustată pentru multiplicitate).

La săptămâna 96, rezultatele au fost în concordanță cu cele observate la săptămâna 48. În studiul SPRING-2, dolutegravir a fost în continuare non-inferior față de raltegravir (supresie virală la 81% în comparație cu 76% dintre pacienți), cu o modificare mediană în numărul celulelor CD4 de 276 în comparație cu 264 celule/mm³. În studiul SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC a demonstrat, de asemenea, superioritate față de EFV/ TDF/ FTC (supresie virală la 80% în comparație cu 72% dintre pacienți), cu o diferență între tratamente de 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006, și o modificare medie ajustată a numărului de celule CD4 de 325 în comparație cu 281 celule/ mm³. La 144 de săptămâni, în cadrul studiului deschis SINGLE, supresia virusologică a fost menținută, brațul de tratament cu dolutegravir + ABC/3TC (71%) s-a corelat cu rezultate superioare față de brațul de tratament cu EFV/ TDF/ FTC (63%), iar diferența între tratamente a fost 8,3% (2,0, 14,6).

În cadrul studiului FLAMINGO (ING114915), un studiu deschis, randomizat și controlat cu comparator activ, 484 adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, au primit fie o doză de dolutegravir 50 mg comprimate filmate o dată pe zi (n=242) fie darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi (n=242), ambele administrate fie cu ABC/3TC sau cu TDF/FTC. La momentul inițial, vârsta mediană a

pacienților a fost de 34 ani, 15% erau femei, 28 % erau de alte rase decât caucaziană, 10 % prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/ sau C, iar 3% erau încadrați în Clasa C - CDC; aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament. Supresia virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (90%) a fost superioară celei obținute în grupul tratat cu DRV/r (83%) la 48 de săptămâni. Diferența ajustată în proporție și ÎI 95% au fost 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. La 96 de săptămâni, supresia virusologică în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (80%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (68%), (diferența între tratamente ajustată: [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; ÎI 95%: [4,7, 20,2]).

În cadrul studiilor GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543), studii identice, cu durata de 148 de săptămâni, randomizate, dublu-orb, 1433 adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, au fost randomizați, fie la o schemă de tratament cu două medicamente, reprezentate de dolutegravir 50 mg comprimate filmate și lamivudină 300 mg, o dată pe zi, fie la o schemă de tratament cu trei medicamente constând în dolutegravir 50 mg comprimate filmate o dată pe zi în asociere cu combinația în doze fixe TDF/FTC. Subiecții au fost înrolați având valori ARN HIV-1 plasmatice de 1000 c/ml până la ≤ 500000 c/ml la screening. La momentul inițial, în cadrul analizei cumulate, vârsta mediană a pacienților a fost de 33 ani, 15% erau femei, 31% erau de alte rase decât caucaziană, 6% prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C, iar 9% erau încadrați în Stadiul 3 CDC. Aproximativ o treime din pacienți erau infectați cu un subtip non-B HIV; aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament. Supresia virusologică (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir plus lamivudină a fost non-inferioară celei obținute în grupul tratat cu dolutegravir plus TDF/FTC la 48 de săptămâni, conform datelor prezentate în Tabelul 6. Rezultatele analizei cumulate a studiilor au fost concordante cu cele obținute în cadrul studiilor individuale, al căror criteriu principal de evaluare (diferența în proporție < 50 copii/ml de ARN HIV-1 plasmatic la săptămâna 48, pe baza algoritmului snapshot) a fost îndeplinit. Diferența ajustată a fost de -2,6% (ÎI 95%: -6,7; 1,5) pentru GEMINI-1 și de -0,7% (ÎI 95%: -4,3; 2,9) pentru GEMINI-2, cu o limită de non-inferioritate prespecificată de 10%.

Tabelul 6 Răspunsul (algoritm instantaneu, <50 copii/ml) în studiile GEMINI 1 + 2, date centralizate la săptămâna 48.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Toți pacienții	655/716 (91)	669/717 (93)
	diferența ajustată -1,7% (II 95-4,4; 1,1) ^a	
În funcție de valorile ARN HIV-1 inițiale		
≤100000 copii/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100000 copii/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Cu CD4+		
≤200 c/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
În funcție de subtipul HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound până în săptămâna 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de momentul initial până la săptămâna 48, c/ mm ³	224	217

^a ajustată pentru factorii de stratificare inițiali: valorile plasmatice ale ARN HIV-1 (≤100 000 c/ml comparativ cu >100000 c/ml) și numărul de celule CD4+ (≤200 celule/mm³ comparativ cu >200 celule/mm³).

^b Concentrații plasmatice ARN HIV-1 confirmate la ≥200 copii/ml după supresia anterior confirmată la <200 copii/ml.

În studiile GEMINI, la 96 de săptămâni și la 144 de săptămâni, limita inferioară a intervalului de încredere

de 95% pentru diferența de tratament ajustată a proporției subiecților cu valori ARN HIV-1 <50 copii/ml (snapshot) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate de -10%, atât la analiza studiilor individuale, cât și la analiza globală a studiilor, vezi Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultate virusologice (algoritm snapshot) în studiile GEMINI 1+ 2, date centralizate la săptămânile 96 și 144

	Studiile GEMINI-1 și GEMINI-2, date centralizate*			
	DTG+3TC N=716	DTG+TDF/ FTC N=717	DTG+3TC N=716	DTG+TDF/ FTC N=717
	Săptămâna 96		Săptămâna 144	
ARN HIV-1 <50 copii/ml	86%	90%	82%	84%
Diferența de tratament[†] (intervale de încredere de 95%)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Absența răspunsului virusologic	3%	2%	3%	3%
<u>Motive</u>				
Date în intervalul specificat, ≥50 copii/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Înteruperea tratamentului, lipsa eficacității	<1%	<1%	<1%	<1%
Înteruperea tratamentului, alte motive, ≥50 copii/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Modificarea ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Date virusologice indisponibile în intervalul specificat la săptămâna 96/săptămâna 144	11%	9%	15%	14%
<u>Motive</u>				
Înteruperea studiului din cauza EA sau decesului	3%	3%	4%	4%
Înteruperea studiului din alte motive	8%	5%	11%	9%
Pierdere din urmărire	3%	1%	3%	3%
Revocarea consimțământului	3%	2%	4%	3%
Abateri de la protocol	1%	1%	2%	1%
Decizia medicului	1%	<1%	2%	1%
Pacienți cu date indisponibile în intervalul specificat, dar rămași în studiu	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=dolutegravir				
*Rezultatele analizei centralizate a studiilor sunt concordante cu cele ale studiilor individuale.				
†Pe baza analizei CMH stratificate, ajustată pentru următorii factori de stratificare la momentul inițial: valorile plasmatiche ARN HIV-1 (≤100 000 c/ml comparativ cu >100 000 c/ml) și număr de celule CD4+ (≤200 celule/mm ³ comparativ cu >200 celule/mm ³). Analiza centralizată a fost de asemenea stratificată în funcție de studiu. Evaluare cu utilizarea unei limite de non-inferioritate de 10%.				
N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.				

Creșterea medie a numărului de limfocite T CD4+ până în săptămâna 144 a fost de 302 celule/mm³ în brațul de tratament cu dolutegravir și lamivudină și de 300 celule/mm³ în brațul de tratament cu dolutegravir și tenofovir/emtricitabină.

Rezistență apărută pe durata tratamentului la pacienți netratați anterior, cu eșec terapeutic

Pe parcursul celor 96 săptămâni în cadrul studiilor SPRING-2 și FLAMINGO și a celor 144 săptămâni din cadrul studiului SINGLE, nu au fost identificate cazuri de rezistență primară apărută pe parcursul tratamentului cu medicamente din clasa integrazelor sau INRT în brațele de tratament cu dolutegravir. Pentru brațele de comparație s-a constatat aceeași lipsă a rezistenței apărute pe durata tratamentului la pacienții tratați cu darunavir/r în cadrul studiului FLAMINGO. În cadrul studiului SPRING-2, patru pacienți aparținând brațului de tratament cu RAL au prezentat eșec terapeutic din cauza mutațiilor INRT majore și unul din cauza rezistenței la raltegravir; în cadrul studiului SINGLE, șase pacienți din brațul de tratament cu EFV/TDF/FTC au prezentat eșec terapeutic din cauza mutațiilor asociate cu rezistența la INRT și unul a dezvoltat o mutație majoră asociată cu rezistența la INRT. Pe parcursul celor 144 de săptămâni în cadrul

studiilor GEMINI-1 și GEMINI-2, nu au fost observate cazuri de rezistență apărută pe durata tratamentului la clasa inhibitorilor de integrare sau la clasa INRT nici în brațul Dolutegravir+3TC, nici în brațul comparator Dolutegravir + TDF/FTC.

Pacienții cu eșec terapeutic anterior, dar neexpuși la clasa inhibitorilor de integrare

În studiul multicentric internațional, dublu-orb (ING111762) intitulat SAILING, au fost randomizați 719 adulți infectați cu HIV-1 expuși anterior la terapia antiretrovirală (ART) și au primit fie 50 mg de dolutegravir comprimate filmate o dată pe zi, fie 400 mg raltegravir de două ori pe zi, în asociere cu o terapie de fond selectată de investigator, constând din maximum 2 medicamente (inclusiv cel puțin un medicament complet activ). La momentul inițial, vârsta mediană a pacienților era de 43 de ani, 32 % erau femei, 50 % erau de alte rase decât caucaziană, 16 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, iar 46 % erau încadrați în Clasa C - CDC. Toți pacienții prezentau rezistență la cel puțin două clase de ART, iar 49% dintre subiecți prezentau rezistență la cel puțin 3 clase de ART la momentul inițial.

Rezultatele în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de principalele covariabile inițiale) pentru studiul SAILING sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8 Răspunsul în studiul SAILING la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/ml)

	Dolutegravir 50 mg o dată pe zi + BR N=354§	RAL 400 mg de 2 ori pe zi + BR N=361§
ARN HIV-1 <50 copii/ml	71%	64%
Diferența ajustată între tratamente†	7,4% (Î 95% : 0,7%, 14,2%)	
Absența răspunsului virusologic	20%	28%
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcție de covariabilele inițiale		
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/ml)		
≤50 000 copii/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 copii/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 și <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 și <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Tratament de fond		
Scor de Sensibilitate Genotipică* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Scor de Sensibilitate Genotipică * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Utilizarea de DRV în tratamentul de fond		
Fără utilizare de DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Utilizare de DRV cu mutații IP primare	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Utilizare de DRV fără mutații IP primare	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sex		
Masculin	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Feminin	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasă		
Caucaziană	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-Americană/Africană/Alta	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vârstă (ani)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Subtipul HIV		
B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Altele†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)

Creșterea medie a numărului de celule T CD4+ (celule/mm ³)	162	153
‡ ajustată în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial. § 4 subiecți au fost excluși din analiza eficacității din motive de integritate a datelor la unul din centrele de studiu * Scorul pentru sensibilitate genotipică (SSG1) a fost definit ca numărul total de ART în BR la care izolatele virale ale subiectului au demonstrat sensibilitate la momentul inițial în baza analizelor de rezistență genotipică. † Alte subtipuri incluse: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), toate celelalte <10.		

În cadrul studiului SAILING, supresia virusologică (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în brațul de tratament cu Tivicay (71%) a fost superioară statistic celei obținute în brațul de tratament cu raltegravir (64%), în săptămâna 48 (p = 0,03).

Statistic mai puțini subiecți au înregistrat eșec terapeutic din cauza rezistenței la integrază dezvoltată pe durata tratamentului cu Tivicay: (4/354, 1%) comparativ cu raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (vezi pct. *Rezistența in vivo* de mai sus).

Pacienții cu eșec la tratamentul interior care a inclus un inhibitor de integrază (și rezistență la clasa inhibitorilor de integrază)

În cadrul studiului multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (ING112574) intitulat VIKING-3, adulți infectați cu HIV-1, expuși la ART, cu eșec virusologic și dovezi actuale sau în istoricul pacientului de rezistență la raltegravir și/sau elvitegravir au fost tratați cu 50 mg Tivicay comprimate filmate de două ori pe zi în asociere cu terapia de fond eșuată curentă timp de 7 zile, dar cu ART de fond optimizată începând din ziua a 8-a. Studiul a înrolat 183 de pacienți, dintre care 133 prezentau rezistență IIN la screening și 50 aveau dovezi de rezistență doar în antecedente (și nu la screening). Raltegravir/elvitegravir făceau parte din tratamentul curent eșuat la 98/183 de pacienți (parte din tratamentele eșuate anterior la alți pacienți). La momentul inițial, vârsta mediană a pacienților era de 48 de ani, 23% erau femei, 29% - de altă rasă decât caucaziană, iar 20% aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C. Valoarea mediană la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 140 celule/mm³, durata mediană a ART anterioare a fost de 14 ani, iar 56% dintre pacienți erau încadrați în Clasa C - CDC. Subiecții au prezentat rezistență ART la multiple clase la momentul inițial: 79% au avut ≥ 2 INRT, 75% ≥ 1 INNRT și 71% ≥ 2 mutații majore IP; 62% prezentau virus non-R5.

Modificarea medie a ARN HIV în ziua a 8-a față de momentul inițial (criteriul principal de evaluare) a fost de -1,4log₁₀ copii/ml (Î 95 % -1,3 – -1,5log₁₀, p < 0,001). Răspunsul a fost asociat cu tipul mutației de rezistență la IIN, după cum este prezentat în tabelul 9.

Tabelul 9 Răspunsul virusologic (în ziua a 8-a) după 7 zile de monoterapie funcțională, la pacienți cu tratament curent eșuat cu RAL/EVG, studiul VIKING-3

Parametrii inițiali	Dolutegravir 50 mg BID N=88*		
	n	Media modificării ARN HIV-1 plasmatic în log ₁₀ c/ml	Valoare medie
Grup mutații IN derivate la momentul inițial cu RAL/EVG curent			
Mutație primară alta decât Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutație secundară ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutații secundare ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Din 98 de pacienți cu tratament curent eșuat cu RAL/EVG, 88 au prezentat mutații IIN primare detectabile la momentul inițial și un rezultat pentru evaluarea ARN HIV-1 plasmatic la Ziua 8			

Parametrii inițiali	Dolutegravir 50 mg BID N=88*		
	n	Media modificării ARN HIV-1 plasmatic în log ₁₀ c/ml	Valoare medie
^a Include mutațiile primare rezistente la IIN, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Include mutații secundare de la G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

În cazul pacienților fără mutații primare detectate la momentul inițial (N=60) (de exemplu tratament curent eșuat fără RAL/EVG) s-a constatat o reducere a încărcăturii virale de 1,63 log₁₀ în ziua 8.

După faza de monoterapie funcțională, subiecții au avut posibilitatea de a-și optimiza terapia de fond, dacă acest lucru era posibil. Rata generală de răspuns după 24 săptămâni de tratament, de 69% (126/183), a fost în general susținută de datele după 48 săptămâni, 116/183 (63%) pacienți prezentând ARN HIV-1 <50 copii/ml (ITT-E, algoritm instantaneu). Când au fost excluși pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei de eficacitate și cei la care s-au constatat abateri majore de la protocol (administrarea unei doze incorecte de dolutegravir, administrarea concomitentă de medicație interzisă), mai exact, ‘populația cu Rezultat Virusologic (RV)’, rata corespunzătoare de răspuns a fost de 75% (120/161, săptămâna 24) și 69% (111/160, săptămâna 48).

Răspunsul a fost mai scăzut atunci când mutația Q148 era prezentă la momentul inițial și în special, în prezența unui număr ≥ 2 de mutații secundare, conform tabelului 10. Scorul de sensibilitate generală (SSG) pentru tratamentul de fond optimizat (TFO) nu a fost asociat nici cu răspunsul din săptămâna 24, nici cu răspunsul din săptămâna 48.

Tabelul 10 Răspunsul în funcție de rezistența observată la momentul inițial, VIKING-3, Populația cu RV (ARN HIV-1 <50 c/ml, algoritm instantaneu)

	Săptămâna 24 (N=161)					Săptămâna 48 (N=160)
Grup de mutații IN derivate	SSG=0	SSG=1	SSG=2	SSG>2	Total	Total
Fără mutații primare IN ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutații primare altele decât Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Mutații secundare Q148 + 1 ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Mutații secundare Q148 + ≥2 ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Dovezi în antecedente sau fenotipice doar în privința rezistenței INI.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
SSG: rezistența genotipică și fenotipică combinată (Evaluare Comparativă Monogram Biosciences)						

În cadrul studiului VIKING-3, în baza datelor observate, modificarea mediană a numărului de celule T CD4 + față de valoarea inițială a fost de 61 celule/mm³ în săptămâna 24 și 110 celule/mm³ în săptămâna 48.

În cadrul studiului dublu-orb, controlat cu placebo (ING116529) VIKING-4, 30 de adulți infectați cu HIV-1, expuși anterior la ART, cu rezistență genotipică primară la IIN la Screening au fost randomizați pentru a li se administra fie 50 mg de dolutegravir comprimate filmate de două ori pe zi, fie placebo, împreună cu schema terapeutică eșuată curentă timp de 7 zile, urmată de o fază deschisă, în cursul căreia tuturor subiecților li s-a administrat dolutegravir. La momentul inițial, vârsta mediană a pacienților era de 49 ani, 20% erau femei, 58% erau de alte rase decât caucaziană și 23% prezentau coinfectare cu hepatită B și/sau C. Valoarea inițială

mediană a celulelor CD4+ a fost de 160 celule/mm³, durata mediană a tratamentului anterior cu ART a fost de 13 ani și 63% erau încadrați în Clasa C - CDC. Pacienții au prezentat la momentul inițial rezistență multi-clasă ART: 80% prezentau ≥2 INRT, 73% ≥1 INNRT, și 67% ≥2 mutații majore IP; 83% prezentau virus non-R5. La momentul inițial șaisprezece dintre cei 30 pacienți (53%) prezentau virus cu mutație Q148. Criteriul principal de evaluare în ziua 8 a arătat că tratamentul cu dolutegravir 50 mg comprimate filmate administrat de două ori pe zi a fost superior comparativ cu placebo, cu o diferență medie între tratamente ajustată pentru modificarea față de inițial a ARN HIV-1 plasmatic de -1,2 log₁₀ copii/ml (ÎI 95 % -1,5 – -0,8 log₁₀ copii/ml, p < 0,001). Răspunsurile din ziua 8 în acest studiu placebo controlat, au fost în totalitate concordante cu cele observate în studiul VIKING-3 (necontrolat cu placebo) inclusiv în funcție de categoriile de rezistență la integrază la momentul inițial. La săptămâna 48, 12/30 (40%) dintre pacienți au prezentat ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/mL (ITT-E, algoritm tip Snapshot).

În cadrul unei analize combinate a studiilor VIKING-3 și VIKING-4 (n=186, populație cu RV), proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml la Săptămâna 48 a fost de 123/186 (66%). Proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic <50 copii/ml a fost de 96/126 (76%) pentru mutațiile No Q148, 22/41 (54%) pentru Q148+1 și 5/19 (26%) pentru mutația Q148+≥2 mutații secundare.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic de fază I/II în derulare, deschis, multicentric, cu durata de 48 de săptămâni (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dolutegravir după administrarea unei doze o dată pe zi au fost evaluate în cadrul unor scheme terapeutice combinate la subiecți infectați cu HIV-1 sugari, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani, majoritatea tratați anterior.

Rezultatele privind eficacitatea (tabelul 11) includ participanți tratați cu doza recomandată de comprimate dispersabile sau de comprimate filmate, administrată o dată pe zi.

Tabelul 11. Activitatea antivirală și imunologică până în săptămâna 24 și săptămâna 48 la pacienți copii și adolescenți

	Săptămâna 24 N=75		Săptămâna 48 N=66	
	n/N	% (ÎI 95%)	n/N	% (ÎI 95%)
Proporția participanților cu ARN HIV <50 c/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1 - 67,5)	43/66	65,2 (52,4 – 76,5)
Proporția participanților cu ARN HIV <400 c/ml ^b	62/75	82,7 (72,2 - 90,4)	53/66	80,3 (68,7 – 89,1)
	Median (n)	(Q1, Q3)	Median (n)	(Q1, Q3)
Modificarea față de valorile inițiale a numărului de celule CD4+ (celule/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Modificarea față de valorile inițiale a procentului de celule CD4+	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
C1, C3= Prima și, respectiv, a treia cuartilă.				
^a Rezultatele constând în valori <200 c/ml în urma testării ARN HIV-1 folosind o limită inferioară de detecție (low level of detection, LLOD) de 200 c/ml au fost cenzurate la >50 c/ml în cadrul acestei analize				
^b În cadrul analizelor s-a utilizat algoritmul snapshot				

Dintre participanții cu eșec virusologic, la 5/36 a apărut substituția G118R a integralei. Dintre aceștia cinci, 4 participanți au prezentat substituții suplimentare ale integralei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip. Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tivicay la copii și adolescenți cu vârste între 4 săptămâni și sub 6 ani cu infecție HIV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Nu există date disponibile privind utilizarea dolutegravir plus lamivudină ca schemă combinată de tratament la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dolutegravir este similară la subiecții sănătoși și cei infectați cu HIV. Variabilitatea farmacocinetică a dolutegravir este redusă până la moderată. În studiile de Faza I la subiecți sănătoși, valoarea interindividuală a CV_b % pentru ASC și C_{max} a variat de la ~ 20 la 40% și pentru C_t de la 30-65 % în toate studiile. Variabilitatea interindividuală a profilului farmacocinetic al dolutegravirului a fost mai mare la pacienții infectați cu HIV decât la subiecții sănătoși. Variabilitatea intraindividuală (CV_w %) este mai mică decât variabilitatea interindividuală.

Comprimatele dispersabile și comprimatele filmate nu sunt echivalente ca biodisponibilitate. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor dispersabile este de aproximativ 1,6 ori mai mare decât a comprimatelor filmate. Prin urmare, o doză de dolutegravir de 30 mg administrată sub formă a șase comprimate dispersabile de 5 mg va conferi o expunere similară cu cea a unei doze de dolutegravir de 50 mg, administrată sub formă de comprimat(e) filmat(e). În mod similar, o doză de dolutegravir de 25 mg administrată sub forma a cinci comprimate dispersabile de 5 mg va asigura o expunere comparabilă cu a unei doze de dolutegravir de 40 mg administrată sub forma a patru comprimate filmate de 10 mg.

Absorbție

Dolutegravir este absorbit rapid după administrare pe cale orală, cu un T_{max} median de 1 până la 3 ore după administrarea dozei sub formă de comprimate filmate sau comprimate dispersabile.

Alimentele au crescut gradul de absorbție și au încetinit viteza de absorbție a dolutegravir. Biodisponibilitatea dolutegravir depinde de conținutul meselor: mesele cu conținut lipidic redus, moderat și ridicat au crescut ASC $_{(0-\infty)}$ a dolutegravir cu 33%, 41%, și respectiv 66%, au crescut C_{max} cu 46%, 52%, și respectiv 67%, și au prelungit T_{max} la 3, 4 și, respectiv, 5 ore față de 2 ore în condiții de repaus alimentar pentru comprimatul filmat. Aceste creșteri pot fi semnificative clinic în prezența rezistenței la anumiți inhibitori de integrază. Prin urmare, se recomandă administrarea Tivicay împreună cu alimente la pacienții infectați cu HIV care prezintă rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (vezi pct. 4.2). Nu au fost efectuate studii formale privind efectul alimentelor asupra comprimatele dispersabile. Cu toate acestea, pe baza datelor disponibile, nu este așteptat un efect mai mare al alimentelor asupra comprimatelor dispersabile comparativ cu cele filmate.

Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a dolutegravir.

Distribuție

Conform datelor *in vitro* dolutegravir se leagă în proporție mare (> 99 %) de proteinele plasmatice umane. Volumul aparent de distribuție este de 17 l până la 20 l la pacienții infectați cu HIV, în baza unei analize farmacocinetice populaționale. Legarea dolutegravir de proteinele plasmatice este independentă de concentrația de dolutegravir. Raportul concentrației radioactive sanguine și plasmatice totale asociate medicamentului a fost, în medie, de 0,441 până la 0,535, indicând o asociere minimă a radioactivității cu componentele celulare sanguine. Frațiunea liberă a dolutegravir în plasmă este crescută în prezența unor valori mici ale albuminei serice (< 35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Dolutegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR). La 13 subiecți netratați anterior care primeau tratament stabil cu dolutegravir plus abacavir/lamivudină, concentrația de dolutegravir în LCR a ajuns la o medie de 18 ng/ml (comparabilă cu concentrația plasmatică liberă și peste CI50).

Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. Valorile ASC în lichidul cervicovaginal, țesutul cervical și țesutul vaginal au fost de 6-10% din valoarea plasmatică corespunzătoare la starea de echilibru. Valoarea ASC în materialul seminal a fost de 7% și de 17% în țesutul rectal față de valoarea plasmatică corespunzătoare la starea de echilibru.

Metabolizare

Dolutegravir este metabolizat în principal prin glucuronidare pe calea UGT1A1 cu o componentă CYP3A minoră. Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din doză). Cincizeci și trei la sută din doza orală totală este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează integral sau parțial substanței active neabsorbite sau excreției biliare a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar, pentru a forma compusul părinte în lumenul intestinal. Treizeci și doi la sută din doza orală totală este excretată în urină, fiind reprezentată de glucuronoconjugatul eteric al dolutegravirului (18,9% din doza totală), de metabolitul rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

Interacțiuni medicamentoase

In vitro, dolutegravir nu a demonstrat activitate de inhibiție directă sau a avut o acțiune inhibitorie slabă (CI50>50 μm) asupra enzimelor citocromului P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, a uridin difosfat glucuroniltransferazei (UGT)1A1 sau UGT2B7 sau a proteinelor transportoare gpP, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substrat pentru enzime majore sau proteine transportoare (vezi pct. 4.5).

In vitro, dolutegravir nu a fost substrat pentru proteinele transportoare umane OATP 1B1, OATP 1B3 sau OCT 1.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al dolutegravir este de ~ 14 ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) este de aproximativ 1l/oră la pacienții infectați cu HIV, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

Liniaritate/non-liniaritate

Liniaritatea farmacocineticii dolutegravir depinde de doză și forma farmaceutică. După administrarea orală a medicamentului sub formă de comprimate filmate, dolutegravir a prezentat, în general, o farmacocinetică neliniară cu creșteri mai mici decât proporționale cu doza de expunere plasmatică de la 2 la 100 mg; cu toate acestea, creșterea expunerii dolutegravir pare a fi proporțională cu doza de la 25 mg până la 50 mg pentru forma farmaceutică de comprimate filmate. La administrarea unei doze de 50 mg sub formă de comprimat filmat de două ori pe zi, expunerea pentru 24 de ore aproximativ s-a dublat comparativ cu administrarea dozei de 50 mg sub formă de comprimat filmat o dată pe zi.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Într-un studiu randomizat, de determinare a dozei, subiecții infectați cu HIV-1 care au fost tratați cu dolutegravir în monoterapie (ING111521) au demonstrat o activitate antivirală rapidă și dependentă de doză, cu scăderi medii ale ARN HIV-1 de 2,5 log₁₀ în ziua 11 pentru doza de 50 mg sub formă de comprimate filmate. Acest răspuns antiviral a fost menținut timp de 3 până la 4 zile după ultima doză din grupul tratat cu 50 mg sub formă de comprimate filmate.

Simulările farmacocinetice/farmacodinamice utilizând date colectate din cadrul studiilor clinice la pacienți rezistenți la integrază, sugerează că o creștere a dozei de la 50 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi la 100 mg sub formă de comprimate filmate de două ori pe zi poate conduce la creșterea eficacității dolutegravir la pacienții cu rezistență la integrază și opțiuni de tratament limitate din cauza rezistenței avansate la multiple clase de medicamente. S-a anticipat că proporția de respondenți (ARN HIV-1 <50 c/ml) în săptămâna 24 va crește la circa 4-18% în cazul subiecților cu mutație Q148 + ≥ 2 mutații secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Chiar dacă aceste rezultate simulate nu au fost confirmate în cadrul studiilor clinice, această doză crescută poate fi luată în considerare în prezența mutației Q148 + ≥ 2 mutații secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L74I la pacienții cu opțiuni de tratament limitate per ansamblu din cauza rezistenței avansate multi-clasă. Nu există date clinice privind siguranța sau eficacitatea dozei de 100 mg administrate de două ori pe zi sub formă de comprimate filmate. Administrarea concomitentă cu atazanavir determină creșterea marcată a expunerii la dolutegravir și nu trebuie utilizat în combinație la această doză crescută, deoarece nu a fost stabilită siguranța pentru expunerea la dolutegravir rezultată.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Farmacocinetica dolutegravir administrat o dată pe zi sub formă de comprimate dispersabile și comprimate filmate la subiecți infectați cu HIV-1 sugari, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani au fost evaluate în două studii clinice (P1093/ING112578 și ODYSSEY/201296) încă în derulare. În tabelul 12 sunt rezumate expunerile plasmatice simulate la starea de echilibru la doze administrate o dată pe zi bazate pe intervale de greutate corporală.

Tabelul 12. Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai dolutegravir simulați după administrarea acestuia în doze o dată pe zi ajustate în funcție de greutatea corporală la subiecți copii și adolescenți infectați cu HIV-1

Interval de greutate (kg)	Forma farmaceutic ă de dolutegravi r ^a	Doză administrat ă 1 dată pe zi (mg)	Media geometrică a parametrului farmacocinetic (CV%)		
			C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-24ore} (μg*h/ml)	C _{24ore} (ng/ml)

3 până la <6	CD	5	4,02 (2,12;7,96)	49,4 (21,6;115)	1070 (247;3830)
6 până la <10 ^b	CD	10	5,90 (3,23;10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257;4580)
6 până la <10 ^c	CD	15	6,67 (3,75;12,1)	68,4 (30,6;154)	964 (158;4150)
10 până la <14	CD	20	6,61 (3,80;11,5)	63,1 (28,9;136)	719 (102;3340)
14 până la <20	CD	25	7,17 (4,10;12,6)	69,5 (32,1;151)	824 (122;3780)
	CF	40	6,96 (3,83;12,5)	72,6 (33,7;156)	972 (150;4260)
20 până la <25	CD	30	7,37 (4,24;12,9)	72,0 (33,3;156)	881 (137;3960)
	CF	50	7,43 (4,13;13,3)	78,6 (36,8;171)	1080 (178;4690)
25 până la <30	CF	50	6,74 (3,73;12,1)	71,4 (33,2;154)	997 (162;4250)
30 până la <35	CF	50	6,20 (3,45;11,1)	66,6 (30,5;141)	944 (154;4020)
≥35	CF	50	4,93 (2,66;9,08)	54,0 (24,4;118)	814 (142;3310)
Valoarea țintă: media geometrică				46 (37-134)	995 (697-2260)
CD=comprimat dispersabil CF=comprimat filmat a) Biodisponibilitatea dolutegravir CD este de ~1,6 ori mai mare decât a dolutegravir CF. b) vârsta <6 luni c) vârsta ≥6 luni					

În tabelul 13 sunt rezumate expunerile plasmatiche simulate la starea de echilibru pentru administrarea alternativă sub forma a două doze pe zi bazate pe intervale de greutate corporală. Spre deosebire de administrarea unei doze zilnice unice, datele simulate pentru administrarea alternativă sub forma a două doze nu au fost confirmate în cadrul unor studii clinice.

Tabelul 13 Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai dolutegravir simulați după administrarea alternativă a acestuia sub forma a două doze pe zi ajustate în funcție de greutatea corporală la subiecți copii și adolescenți infectați cu HIV-1

Interval de greutate (kg)	Forma farmaceutică de dolutegravir ^a	Doză administrată de două ori pe zi (mg)	Media geometrică a parametrului farmacocinetic (Î 90%)		
			C _{max} (µg/ml)	ASC _{0-12ore} (µg*h/ml)	C _{12ore} (ng/ml)
6 până la <10 ^b	CD	5	4,28 (2,10;9,01)	31,6 (14,6;71,4)	1760 (509;5330)
6 până la <10 ^c	CD	10	6,19 (3,15;12,6)	43,6 (19,4;96,9)	2190 (565;6960)
10 până la <14	CD	10	4,40 (2,27;8,68)	30,0 (13,5;66,0)	1400 (351;4480)
14 până la <20	CD	15	5,78 (2,97;11,4)	39,6 (17,6;86,3)	1890 (482;6070)
	CF	20	4,98 (2,55;9,96)	35,9 (16,5;77,4)	1840 (496;5650)
20 până la <25	CD	15	5,01 (2,61;9,99)	34,7 (15,8;76,5)	1690 (455;5360)
	CF	25	5,38 (2,73;10,8)	39,2 (18,1;85,4)	2040 (567;6250)
25 până la <30	CD	15	4,57 (2,37;9,05)	32,0 (14,6;69,1)	1580 (414;4930)
	CF	25	4,93 (2,50;9,85)	35,9 (16,4;77,4)	1910 (530;5760)
30 până la <35	CF	25	4,54 (2,31;9,10)	33,3 (15,3;72,4)	1770 (494;5400)
≥35	CF	25	3,59 (1,76;7,36)	26,8 (12,1;58,3)	1470 (425;4400)
CD=comprimat dispersabil CF=comprimat filmat a. Biodisponibilitatea dolutegravir CD este de ~1,6 ori mai mare decât a dolutegravir CF. b. Vârsta <6 luni c. Vârsta ≥6 luni					

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravir în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1, a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii dolutegravir.

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir la subiecții cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravir. Un studiu al farmacocineticii unei singure doze de dolutegravir sub formă comprimate filmate a fost efectuat la

pacienți cu insuficiență renală severă ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/minut}$) și la subiecți sănătoși din grupul martor corespunzător. Expunerea la dolutegravir a scăzut cu aproximativ 40 % la subiecții cu insuficiență renală severă. Mecanismul scăderii este necunoscut. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Tivicay nu a fost studiat la pacienții tratați prin dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravir este metabolizat și eliminat în primul rând de ficat. O doză unică de 50 mg dolutegravir comprimate filmate a fost administrată la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child - Pugh clasa B) și la 8 adulți sănătoși corespunzători din grupul martor. În timp ce concentrația plasmatică totală de dolutegravir a fost similară, o creștere de 1,5- 2 ori a fracțiunii nelegate a dolutegravir a fost observată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu grupul martor. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii Tivicay nu a fost studiat.

Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor

Nu există nicio dovadă potrivit căreia polimorfismele comune ale enzimelor care metabolizează medicamentele ar modifica farmacocinetica dolutegravir într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic. În cadrul unei metaanalize care a folosit probe farmacogenomice colectate în studiile clinice de la subiecți sănătoși, subiecții cu genotipuri UGT1A1 ($n = 7$) care conferă o metabolizare lentă a dolutegravirului au avut un clearance cu 32% mai mic al dolutegravir și un ASC cu 46% mai mare în comparație cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal prin UGT1A1 ($n = 41$).

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb și de Faza III la adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante ale sexului subiecților asupra expunerii la dolutegravir.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb și de Faza III la adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante ale rasei subiecților asupra expunerii la dolutegravir. Farmacocinetica dolutegravir după administrarea unei singure doze orale la pacienți din Japonia este aparent similară cu parametrii observați la subiecții din regiunea occidentală (SUA).

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitei C nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra expunerii la dolutegravir. Există date limitate referitoare la subiecții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B.

5.3 Date preclinice de siguranță

Dolutegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cursul analizelor *in vitro* pe culturi de bacterii și de celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* la rozătoare. Dolutegravir nu s-a dovedit a fi carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

Dolutegravir nu a afectat fertilitatea masculină sau feminină la șobolan în doze de până la 1000 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 24 de ori expunerea clinică umană la doza administrată de două ori pe zi, pe baza ASC).

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că dolutegravir traversează bariera placentară.

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de șobolan, la doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 și până în ziua 17 de gestație nu a provocat toxicitate maternă, efecte toxice asupra dezvoltării sau efecte teratogene (de 27 ori expunerea clinică umană la doza administrată de două ori pe zi, pe baza ASC). În cadrul unui studiu privind efectele asupra dezvoltării pre/postnatale efectuat la șobolan, a fost observată o

scădere a greutatei corporale a puilor în dezvoltare în perioada de alăptare, la administrarea unei doze maternotoxice (de aproximativ 27 ori mai mare decât expunerea umană la doza maximă recomandată la om).

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de iepure la doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 până în ziua 18 de gestație nu a provocat efecte toxice asupra dezvoltării sau efecte teratogene (de 0,40 ori expunerea clinică umană la doza administrată de două ori pe zi, pe baza ASC). La iepure, toxicitatea maternă (scăderea consumului de alimente, cantități reduse/inexistente de materii fecale/urină, suprimarea creșterii în greutate) a fost observată la doze de 1000 mg/kg (de 0,40 ori expunerea clinică umană la doza administrată de două ori pe zi, pe baza ASC).

Într-un studiu de evaluare a toxicității la puii de șobolan, administrarea de dolutegravir a determinat moartea a doi pui înainte de ablactare la doze de 75 mg/kg/zi. Pe perioada de tratament anterioară ablactării, creșterea ponderală medie a fost redusă în acest grup, iar scăderea a persistat pe întreaga durată a studiului pentru femele pe durata perioadei post-ablactare. Expunerea sistemică la această doză (conform ASC) de dolutegravir a fost de aproximativ 17-20 de ori mai mare decât la om la nivelul de expunere recomandat la copii și adolescenți. Nu s-au identificat alte organe țintă la pui comparativ cu exemplarele adulte. La doza maximă fără efecte toxice sau adverse observate (NOAEL) de 2 mg/kg și zi, valorile ASC la puii de șobolan în ziua 13 post-partum au fost de aproximativ 3 până la 6 ori mai mari decât cele observate la copii cu greutatea corporală de 3 până la <10 kg (vârsta de 4 săptămâni până la >6 luni).

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de dolutegravir a fost evaluat în studii de toxicitate după doze orale repetate la șobolan (până la 26 săptămâni) și la maimuță (până la 38 de săptămâni). Efectul principal al dolutegravir s-a manifestat prin intoleranță sau iritație gastro-intestinală la șobolan și maimuță la doze care generează expuneri sistemice de aproximativ 21 și, respectiv, 0,82 ori expunerea clinică umană la doza administrată de două ori pe zi, pe baza ASC. Deoarece se consideră că intoleranța gastro-intestinală (GI) este cauzată de administrarea substanței active locale, parametrii mg/kg sau mg/m² sunt factori adecvați de determinare a siguranței pentru această toxicitate. Intoleranța GI la maimuță s-a produs la de 15 ori doza umană echivalentă în mg/kg (pe baza a 50 kg la om), precum și de 5 ori doza umană în mg/m² echivalentă cu doza administrată de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină
Povidonă
Amidonglicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal și celuloză microcristalină
Crospovidonă
Stearil fumarat de sodiu
Sulfat de calciu dihidrat
Sucraloză
Aromă de înghețată de căpșuni

Filmul comprimatului

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Macrogol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul deshidratant. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) închise cu capac cu filet din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, și cu un sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă. Flacoanele conțin 60 de comprimate dispersabile și un agent de deshidratare.

În același ambalaj sunt incluse o măsură dozatoare și o seringă pentru administrare orală, ambele din polipropilenă și marcate cu gradații. Pistonul seringii este din PEÎD.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În prospectul din ambalaj sunt furnizate instrucțiuni complete cu privire la comprimatele dispersabile (vezi Instrucțiuni de utilizare pas cu pas).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Comprimat filmate:

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

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

5 mg comprimate dispersabile

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA SI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 10 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 10 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tivicay 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 10 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 10 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 25 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 25 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tivicay 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 25 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 25 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 50 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 50 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tivicay 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 50 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 50 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 5 mg comprimate dispersabile****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 5 mg comprimate dispersabile
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate dispersabile

Acest ambalaj conține o măsură dozatoare și o seringă pentru administrare orală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul deshidratant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tivicay 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 5 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 5 mg comprimate dispersabile
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabile conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Flaconul trebuie păstrat bine închis.
A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul deshidratant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tivicay 10 mg comprimate filmate

Tivicay 25 mg comprimate filmate

Tivicay 50 mg comprimate filmate
dolutegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament (sau înainte de a începe să îl ia copilul dumneavoastră, dacă este pacient) deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră (sau pentru copilul dumneavoastră, dacă este pacient). Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tivicay și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tivicay
3. Cum să luați Tivicay
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tivicay
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tivicay și pentru ce se utilizează

Tivicay conține ingredientul activ numit dolutegravir. Dolutegravir aparține unui grup de medicamente anti-retrovirale numite inhibitori de integrază (IIN).

Tivicay este utilizat în **tratamentul infecției HIV (virusul imunodeficienței umane)** la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani sau peste și cu greutatea corporală de cel puțin 14 kg.

Tivicay nu vindecă infecția HIV; acesta reduce cantitatea de virus din organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. Ca urmare, acesta crește de asemenea numărul de celule CD4 din sânge. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge, care au un rol important deoarece ajută organismul să lupte împotriva infecției.

Nu toate persoanele răspund la tratamentul cu Tivicay în același mod. Medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

Tivicay este utilizat întotdeauna în combinație cu alte medicamente anti-retrovirale (*tratament combinat*). Pentru a vă controla infecția cu HIV și pentru a împiedica agravarea bolii, trebuie să luați toate medicamentele, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să încetați administrarea oricăruia dintre medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tivicay

Nu luați Tivicay:

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, dacă este pacient) sunteți (este) alergic la dolutegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

- dacă luați (sau copilul dumneavoastră ia) un alt medicament, numit fampridină (cunoscut, de asemenea, ca dalfampridină; utilizat în tratamentul sclerozei multiple).

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră (sau pentru copilul dumneavoastră).

Atenționări și precauții

Fiți atenți la simptomele importante

Unele persoane care iau medicamente pentru infecția cu HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Lista lor include:

- simptome de infecții și inflamații
- dureri articulare, rigiditate și probleme osoase

Trebuie să cunoașteți care sunt semnele și simptomele importante la care trebuie să fiți atenți în cursul tratamentului dumneavoastră (sau al copilului dumneavoastră, dacă este pacient) cu Tivicay.

→ **Citiți informațiile de la pct. 4 al acestui prospect.**

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 6 ani, cu o greutate corporală mai mică de 14 kg sau cu infecție HIV rezistentă la alte medicamente similare cu Tivicay. Utilizarea Tivicay comprimate filmate la copii sub 6 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 14 kg nu a fost încă studiată.

Copiii trebuie să se prezinte la consultațiile programate cu medicul (*pentru mai multe informații, vezi „Utilizarea la copii și adolescenți” de la pct. 3*).

Tivicay împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dacă dumneavoastră/ copilul dumneavoastră dacă luați/ia, ați/a luat recent sau s-ar putea să luați/ia orice alte medicamente.

Nu luați Tivicay în combinație cu următorul medicament:

- fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină), utilizat în tratamentul **sclerozei multiple**.

Unele medicamente pot afecta eficacitatea Tivicay sau pot crește probabilitatea apariției de reacții adverse. Tivicay poate afecta, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați (sau copilul dumneavoastră urmează) un tratament cu oricare dintre medicamentele din *lista de mai jos*:

- metformină, pentru tratamentul **diabetului zaharat**
- medicamente numite **antiacide**, pentru tratamentul **indigestiei** și al **arsurilor la stomac**. **Nu luați un antiacid** în cursul celor 6 ore înainte administrării Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. (*Vezi, de asemenea, pct. 3*)
- suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu. **Dacă luați Tivicay împreună cu alte alimente**, puteți lua suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Tivicay. **Dacă nu luați Tivicay împreună cu alte alimente, nu luați suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu** cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau cel puțin 2 ore după administrarea lui. (*Vezi, de asemenea, pct. 3*)
- etravirină, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapină sau tipranavir/ritonavir, pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- rifampicină, pentru tratamentul tuberculozei (TBC) și a altor **infecții bacteriene**
- fenitoină și fenobarbital, pentru tratamentul **epilepsiei**
- oxcarbamazepină și carbamazepină, pentru tratamentul **epilepsiei** sau al **tulburărilor bipolare**
- **Sunătoarea** (*Hypericum perforatum*), un remediu din plante pentru tratamentul **depresiei**.

→ **Anunțați-vă medicul sau farmacistul** dacă luați (sau copilul dumneavoastră ia) oricare dintre aceste medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau dacă aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă planificați să rămâneți gravidă:

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Tivicay.

Anunțați medicul imediat dacă rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul vă va reevalua tratamentul. Nu opriți administrarea Tivicay fără să vă adresați medicului dumneavoastră, deoarece acest lucru vă poate afecta pe dumneavoastră și pe copilul nenăscut.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

O cantitate mică din componentele Tivicay poate trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tivicay vă poate produce o stare de amețeală și poate avea alte efecte secundare care vă fac mai puțin vigilent.

→ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje**, decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Tivicay conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tivicay

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Doza uzuală** este de 50 mg **o dată pe zi**.
- Dacă luați **anumite alte medicamente**, doza este de 50 mg **de două ori pe zi**.
- **Pentru infecția cu HIV rezistentă** la alte medicamente similare cu Tivicay, doza uzuală este de 50 mg **de două ori pe zi**.

Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Tivicay potrivită pentru dumneavoastră.

Înghițiți comprimatul/comprimatele cu un lichid.

Tivicay poate fi luat **cu sau fără alimente**. Atunci când Tivicay este luat de două ori pe zi, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să îl luați cu alimente.

Tivicay este, de asemenea, disponibil sub formă de **comprimate dispersabile**. Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile nu sunt echivalente, prin urmare **nu treceți** de la administrarea de comprimate filmate la comprimate dispersabile sau invers fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

- **Doza de Tivicay pentru copii** trebuie ajustată pe măsură ce înaintază în vârstă sau cresc în greutate.
→ Din acest motiv, este important ca pacienții copii **să se prezinte la consultațiile programate cu medicul**.
- Copiii și adolescenții cu o greutate corporală de cel puțin 20 kg pot lua doza pentru adulți de 50 mg o dată pe zi sau 25 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va decide cum trebuie administrat Tivicay.
- Pentru copiii cu vârsta între 6 și 12 ani, doza corectă de Tivicay va fi stabilită de medicul dumneavoastră, în funcție de greutatea corporală a copilului dumneavoastră.
- Pentru a reduce riscul de înecare, **copiii nu trebuie să înghită mai mult de un comprimat o dată**.

- Tivicay **nu** trebuie administrat copiilor și adolescenților cu **infecție HIV rezistentă** la alte medicamente similare cu Tivicay.

Medicamente antiacide

Antiacidele, destinate tratamentului indigestiei și al arsurilor la stomac, pot opri absorbția Tivicay în corpul dumneavoastră și îi pot reduce eficacitatea.

Nu luați un antiacid cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. Alte medicamente care scad nivelul de acid, cum ar fi ranitidină și omeprazol, pot fi luate în același timp cu Tivicay.

→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea medicamentelor antiacide împreună cu Tivicay.

Suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu

Suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot opri absorbția Tivicay în corpul dumneavoastră scăzându-i eficacitatea.

Dacă luați Tivicay împreună cu alte alimente puteți lua suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Tivicay. **Dacă nu luați Tivicay împreună cu alte alimente, nu luați suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu** cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui.

→ Discutați cu medicul dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea suplimentelor sau multivitaminelor care conțin calciu, fier sau magneziu împreună cu Tivicay.

Dacă luați mai mult Tivicay decât trebuie

Dacă luați (sau copilul dumneavoastră ia) prea multe comprimate de Tivicay, **adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul de Tivicay.

Dacă uitați să luați Tivicay

Dacă uitați (sau copilul dumneavoastră a uitat) să luați (să ia) o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dar, în cazul în care următoarea doză trebuie administrată în decurs de 4 ore, doza uitată trebuie sărită și luați următoarea doză, la ora obișnuită. Apoi, tratamentul trebuie continuat la fel ca înainte.

→ **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Nu încetați tratamentul cu Tivicay fără recomandarea medicului dumneavoastră

Urmați tratamentul cu Tivicay atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu îl opriți decât la recomandarea medicului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Acestea sunt mai puțin frecvente la persoanele care urmează tratament cu Tivicay. Lista de semne include:

- erupții pe piele
- temperatură ridicată (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*), care determină dificultăți de respirație
- dureri musculare sau articulare.

→ **Mergeți imediat la medic**. Medicul dumneavoastră poate decide să efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Tivicay.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane**:

- dureri de cap
- diaree
- senzație de rău (*greață*).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10 persoane**:

- erupții pe piele
- mâncărimi (*prurit*)
- stare de rău (*vărsături*)
- dureri de stomac (*dureri în zona abdomenului*)
- disconfort la nivelul stomacului (*disconfort abdominal*)
- creștere în greutate
- insomnie
- amețeli
- vise anormale
- depresie (sentimente de tristețe profundă și inutilitate)
- anxietate
- lipsă de energie (*oboseală*)
- balonare (*flatulență*)
- creșterea nivelului enzimelor ficatului
- creșterea nivelului de enzime produse în mușchi (*creatininfosfokinaza*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane**:

- inflamație a ficatului (*hepatită*)
- tentativă de suicid*
- gânduri legate de sinucidere*
- atac de panică
- durere la nivelul articulațiilor
- durere musculară.

**în special la pacienții cu probleme anterioare de depresie sau boli psihice.*

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 persoane**:

- insuficiență hepatică (semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- creștere a bilirubinei (un test al funcției ficatului) în sângele dumneavoastră.
- sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală)

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți orice alte probleme de sănătate mintală (de asemenea, vezi mai sus și alte probleme de sănătate mintală).

Simptome de infecție și inflamație

Persoanele cu infecție HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuse să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Aceste tipuri de infecții pot să fi fost “tăcute” și nedetectate de sistemul imunitar slăbit, înainte de începerea tratamentului. După inițierea tratamentului, sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva infecțiilor, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Simptomele includ de obicei **febră** împreună cu unele din următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultate în respirație.

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar devine mai puternic, poate ataca de asemenea țesutul sănătos din corp (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la câteva luni după începerea tratamentului cu medicamente împotriva infecției cu HIV. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi rapide sau neregulate) sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune la nivelul mâinilor și picioarelor care se deplasează în sus, spre trunchi.

Dacă prezentați (sau copilul dumneavoastră prezintă) orice simptom de infecție și inflamație sau dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus:

→ **Informați-vă imediat medicul.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dureri articulare, rigiditate și probleme cu oasele

Unele persoane care urmează tratament combinat pentru HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cazul acestei afecțiuni, o parte din țesutul osos moare din cauza aportului redus de sânge la nivel osos. Riscul ca anumite persoane să dezvolte această afecțiune este mai mare:

- dacă au urmat un tratament combinat pentru o lungă perioadă de timp
- dacă urmează, de asemenea, un tratament cu medicamente antiinflamatorii numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatori de alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate articulară
- dureri la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, al genunchiului și al umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

→ **Informați-vă medicul.**

Efecte asupra greutatei corporale, lipidelor și glucozei din sânge

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, precum și o creștere a concentrației lipidelor și glucozei în sânge. Acestea sunt parțial asociate cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tivicay

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă după EXP pe cutie și flacon.

Tivicay 10 mg comprimate filmate

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul desicant. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Tivicay 25 mg și 50 mg comprimate filmate

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tivicay

- Substanța activă este dolutegravir. Fiecare comprimat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 10 mg, 25 mg sau 50 mg.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, povidonă, amidonglicolat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, polivinil alcool parțial hidrolizat, dioxid de titan (E 171), macrogol, talc și, pentru comprimatele de 25 mg și 50 mg, oxid galben de fier (E172).

Cum arată Tivicay și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Tivicay 10 mg sunt albe, rotunde, biconvexe marcate cu codul „SV 572” pe o parte și cu „10” pe cealaltă parte. Flaconul conține un agent deshidratant cu rolul de a absorbi umiditatea. După desigilarea flaconului, agentul deshidratant nu trebuie aruncat, ci lăsat în flacon.

Comprimatele filmate Tivicay 25 mg sunt galben deschis, rotunde, biconvexe marcate cu codul „SV 572” pe o parte și cu „25” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Tivicay 50 mg sunt galbene, rotunde, biconvexe marcate cu codul "SV 572" pe o parte și cu „50" pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane care conțin 30 sau 90 de comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Glaxo Wellcome, S.A., Avda . Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spania
sau
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tivicay 5 mg comprimate dispersabile dolutegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament (sau înainte de a începe să îl ia copilul dumneavoastră, dacă este pacient) deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră (sau pentru copilul dumneavoastră, dacă este pacient). Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tivicay și pentru ce se utilizează
 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tivicay
 3. Cum să luați Tivicay
 4. Reacții adverse posibile
 5. Cum se păstrează Tivicay
 6. Conținutul ambalajului și alte informații
- Instrucțiunile de utilizare pas cu pas sunt, de asemenea, furnizate

1. Ce este Tivicay și pentru ce se utilizează

Tivicay conține ingredientul activ numit dolutegravir. Dolutegravir aparține unui grup de medicamente anti-retrovirale numite *inhibitori de integrază (IIN)*.

Tivicay este utilizat în **tratamentul infecției HIV (virusul imunodeficienței umane)** la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni sau peste și cu greutatea corporală de cel puțin 3 kg.

Tivicay nu vindecă infecția HIV; acesta reduce cantitatea de virus din organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. Ca urmare, acesta crește de asemenea numărul de celule CD4 din sânge. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge, care au un rol important deoarece ajută organismul să lupte împotriva infecției.

Nu toate persoanele răspund la tratamentul cu Tivicay în același mod. Medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

Tivicay este utilizat întotdeauna în combinație cu alte medicamente anti-retrovirale (*tratament combinat*). Pentru a vă controla infecția cu HIV și pentru a împiedica agravarea bolii, trebuie să luați toate medicamentele, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să încetați administrarea oricăruia dintre medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tivicay

Nu luați Tivicay:

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, dacă este pacient) sunteți (este) alergic la dolutegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă luați (sau copilul dumneavoastră ia) un alt medicament, numit fampridină (cunoscut, de asemenea, ca dalfampridină; utilizat în tratamentul sclerozei multiple).

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră (sau pentru copilul dumneavoastră).

Atenționări și precauții

Fiți atenți la simptomele importante

Unele persoane care iau medicamente pentru infecția cu HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Lista lor include:

- simptome de infecții și inflamații
- dureri articulare, rigiditate și probleme osoase

Trebuie să cunoașteți care sunt semnele și simptomele importante la care trebuie să fiți atenți în cursul tratamentului dumneavoastră (sau al copilului dumneavoastră, dacă este pacient) cu Tivicay.

→ Citiți informațiile de la pct. 4 al acestui prospect.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 4 săptămâni, cu o greutate corporală mai mică de 3 kg sau cu infecție HIV rezistentă la alte medicamente similare cu Tivicay. Utilizarea Tivicay comprimate dispersabile la copii cu vârsta sub 4 săptămâni sau cu o greutate corporală mai mică de 3 kg nu a fost încă studiată.

Copiii trebuie să se prezinte la consultațiile programate cu medicul (pentru mai multe informații, vezi „Utilizarea la copii și adolescenți” de la pct. 3)

Tivicay împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dacă dumneavoastră/ copilul dumneavoastră luați/ia, ați/a luat recent sau s-ar putea să luați/ia orice alte medicamente.

Nu luați Tivicay în combinație cu următorul medicament:

- fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină), utilizat în tratamentul **sclerozei multiple**.

Unele medicamente pot afecta eficacitatea Tivicay sau pot crește probabilitatea apariției de reacții adverse. Tivicay poate afecta, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați (sau copilul dumneavoastră urmează) un tratament cu oricare dintre medicamentele din *lista de mai jos*:

- metformină, pentru tratamentul **diabetului zaharat**
- medicamente numite **antiacide**, pentru tratamentul **indigestiei** și al **arsurilor la stomac**. **Nu luați un antiacid** în cursul celor 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. (Vezi, de asemenea, pct. 3)
- suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu. **Dacă luați Tivicay împreună cu alte alimente**, puteți lua suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Tivicay. **Dacă nu luați Tivicay împreună cu alte alimente, nu luați suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu** cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau cel puțin 2 ore după administrarea lui. (Vezi, de asemenea, pct. 3)
- etravirină, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapină sau tipranavir/ritonavir, pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- rifampicină, pentru tratamentul tuberculozei (TBC) și al altor **infecții bacteriene**
- fenitoină și fenobarbital, pentru tratamentul **epilepsiei**
- oxcarbamazepină și carbamazepină, pentru tratamentul **epilepsiei** sau al **tulburărilor bipolare**
- **Sunătoarea** (*Hypericum perforatum*), un remediu din plante pentru tratamentul **depresiei**.

→ **Anunțați-vă medicul sau farmacistul** dacă luați (sau copilul dumneavoastră ia) oricare dintre aceste medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau dacă aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă planificați să rămâneți gravidă:

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Tivicay.

Anunțați medicul imediat dacă rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul vă va reevalua tratamentul. Nu opriți administrarea Tivicay fără să vă adresați medicului dumneavoastră, deoarece acest lucru vă poate afecta pe dumneavoastră și pe copilul nenăscut.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

O cantitate mică din componentele Tivicay poate trece în laptele matern..

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tivicay vă poate produce o stare de amețeală și poate avea alte efecte secundare care vă fac mai puțin vigilent.

→ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje**, decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Tivicay conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tivicay

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

- **Doza uzuală pentru adulți** este de 30 mg (administrată sub forma a șase comprimate dispersabile de 5 mg) **o dată pe zi**.
- Dacă luați **anumite alte medicamente**, doza este de 30 mg (administrată sub forma a șase comprimate dispersabile de 5 mg) **de două ori pe zi**.
- **Pentru infecția cu HIV rezistentă** la alte medicamente similare cu Tivicay, doza uzuală este de 30 mg (administrată sub forma a șase comprimate dispersabile de 5 mg) **de două ori pe zi**.

Medicul dumneavoastră va stabili care este doza corectă de Tivicay pentru dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

- **Doza de Tivicay pentru copii** trebuie ajustată pe măsură ce înaintează în vârstă și cresc în greutate. → Din acest motiv, este important ca pacienții copii **să se prezinte la consultațiile programate cu medicul**.
- Copiii și adolescenții cu o greutate corporală de cel puțin 20 kg pot lua doza pentru adulți de 30 mg o dată pe zi sau 15 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va decide cum trebuie administrat Tivicay.
- Pentru copiii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și o greutate corporală între 3 și 20 kg, doza corectă de Tivicay va fi stabilită de medicul dumneavoastră, în funcție de greutatea corporală și vârsta copilului dumneavoastră.
- În cazul în care înghit comprimatele întregi cu apă, copiii **nu trebuie să înghită mai mult de un comprimat o dată**, pentru a reduce riscul de înecare.
- Tivicay **nu** trebuie administrat copiilor și adolescenților cu **infecție HIV rezistentă** la alte medicamente similare cu Tivicay.

Cum să luați comprimatele dispersabile

- Comprimatele dispersabile pot fi dizolvate în apă de băut sau înghițite cu apă de băut. În cazul dizolvării, cantitatea de apă va depinde de numărul de comprimate prescrise. Comprimatul/comprimatele trebuie dizolvate complet înainte de înghițire.

Vezi instrucțiunile separate de utilizare cu privire la modul în care trebuie dizolvate și administrate comprimatele, folosind măsura dozatoare și seringă pentru administrare orală furnizate în acest ambalaj.

- **Nu** mestecați, tăiați sau zdrobiți comprimatele.
- Tivicay poate fi luat **împreună cu sau fără alimente**. În cazul în care luați Tivicay de două ori pe zi, medicul dumneavoastră vă va recomanda să îl luați cu alimente.

Tivicay este, de asemenea, disponibil sub formă de **comprimate filmate**. Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile nu sunt echivalente, prin urmare **nu trebuie** să treceți de la administrarea de comprimate filmate la comprimatele dispersabile sau invers fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Medicamente antiacide

Antiacidele, destinate tratamentului **indigestiei** și al **arsurilor la stomac**, pot opri absorbția Tivicay în corpul dumneavoastră și îi pot reduce eficacitatea.

Nu luați un antiacid cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. Alte medicamente care scad nivelul de acid, cum ar fi ranitidină și omeprazol, pot fi luate în același timp cu Tivicay.

→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea medicamentelor antiacide împreună cu Tivicay.

Suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu

Suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot opri absorbția Tivicay în corpul dumneavoastră scăzându-i eficacitatea.

Dacă luați Tivicay împreună cu alte alimente, puteți lua suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Tivicay. **Dacă nu luați Tivicay împreună cu alte alimente, nu luați suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu** cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau cel puțin 2 ore după administrarea lui.

→ Discutați cu medicul dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea suplimentelor sau multivitaminelor care conțin calciu, fier sau magneziu împreună cu Tivicay.

Dacă luați mai mult Tivicay decât trebuie

Dacă luați (sau copilul dumneavoastră ia) prea multe comprimate de Tivicay, **adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul de Tivicay.

Dacă uitați să luați Tivicay

Dacă uitați (sau copilul dumneavoastră a uitat) să luați (să ia) o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce vă amintiți (își amintește). Dar, în cazul în care următoarea doză trebuie administrată în decurs de 4 ore, doza uitată trebuie sărită și luată următoarea doză, la ora obișnuită. Apoi, tratamentul trebuie continuat la fel ca înainte.

→ **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Nu încetați tratamentul cu Tivicay fără recomandarea medicului dumneavoastră

Urmați tratamentul cu Tivicay atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu îl opriți decât la recomandarea medicului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Acestea sunt mai puțin frecvente la persoanele care urmează tratament cu Tivicay. Lista de semne include:

- erupții pe piele

- temperatură ridicată (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*), care determină dificultăți de respirație
- dureri musculare sau articulare.

→ **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Tivicay.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- dureri de cap
- diaree
- senzație de rău (*greață*).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10 persoane:**

- erupții pe piele
- mâncărimi (*prurit*)
- stare de rău (*vărsături*)
- dureri de stomac (*dureri în zona abdomenului*)
- disconfort la nivelul stomacului (*disconfort abdominal*)
- creștere în greutate
- insomnie
- amețeli
- vise anormale
- depresie (sentimente de tristețe profundă și inutilitate)
- anxietate
- lipsă de energie (*oboseală*)
- balonare (*flatulență*)
- creșterea nivelului enzimelor ficatului
- creșterea nivelului de enzime produse în mușchi (*creatininfosfokinaza*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane:**

- inflamație a ficatului (*hepatită*)
- tentativă de suicid*
- gânduri legate de sinucidere*
- atac de panică
- durere la nivelul articulațiilor
- durere musculară.

**în special la pacienții cu probleme anterioare de depresie sau boli psihice*

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 persoane:**

- insuficiență hepatică (semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- creștere a bilirubinei (un test al funcției ficatului) în sângele dumneavoastră.
- sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală)

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți orice alte probleme de sănătate mintală (de asemenea, vezi mai sus și alte probleme de sănătate mintală).

Simptome de infecție și inflamație

Persoanele cu infecție HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuse să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Aceste tipuri de infecții pot să fi fost “tăcute” și nedetectate de sistemul

imunitar slăbit, înainte de începerea tratamentului. După inițierea tratamentului, sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva infecțiilor, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Simptomele includ de obicei **febră** împreună cu unele din următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultate în respirație.

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar devine mai puternic, poate ataca de asemenea țesutul sănătos din corp (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la câteva luni după începerea tratamentului cu medicamente împotriva infecției cu HIV. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi rapide sau neregulate) sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune la nivelul mâinilor și picioarelor care avansează în sus, spre trunchi.

Dacă prezentați (sau copilul dumneavoastră prezintă) orice simptom de infecție și inflamație sau dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus:

→ **Informați-vă imediat medicul.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dureri articulare, rigiditate și probleme cu oasele

Unele persoane care urmează tratament combinat pentru HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cazul acestei afecțiuni, o parte din țesutul osos moare din cauza aportului redus de sânge la nivel osos. Riscul ca anumite persoane să dezvolte această afecțiune este mai mare:

- dacă au urmat un tratament combinat pentru o lungă perioadă de timp
- dacă urmează, de asemenea, un tratament cu medicamente antiinflamatorii numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatori de alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate articulară
- dureri la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, al genunchiului și al umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

→ **Informați-vă medicul.**

Greutatea corporală, efectele asupra lipidelor din sânge și asupra glicemiei

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, precum și o creștere a concentrației lipidelor și glucozei în sânge. Acestea sunt parțial asociate cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV.

Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tivicay

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă după EXP pe cutie și flacon.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul trebuie păstrat bine închis. A nu se arunca agentul deshidratant. A nu se înghiți agentul deshidratant. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tivicay

Substanța activă este dolutegravir. Fiecare comprimat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 5 mg.

Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, povidonă, amidonglicolat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și celuloză microcristalină, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, sulfat de calciu dihidrat, sucraloză, aromă de înghețată de căpșuni, dioxid de titan (E171), hipromeloză și macrogol.

Cum arată Tivicay și conținutul ambalajului

Comprimatele dispersabile de Tivicay 5 mg sunt albe, rotunde, biconvexe marcate cu codul „SV H7S” pe o parte și cu „5” pe cealaltă parte. Flaconul conține un agent deshidratant cu rolul de a absorbi umiditatea. După desigilarea flaconului, agentul deshidratant nu trebuie aruncat, ci lăsat în flacon.

Comprimatele dispersabile sunt furnizate în flacoane care conțin 60 de comprimate.

Ambalajul include o măsură dozatoare și o seringă pentru administrare orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

Irlanda

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Portugalia

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare pas cu pas

Citiți Instrucțiunile de utilizare înainte de a administra o doză de medicament.

Respectați pașii, utilizând apă de băut curată pentru a pregăti și administra o doză unui sugar sau unui copil care nu poate înghiți comprimatele.

Informații importante

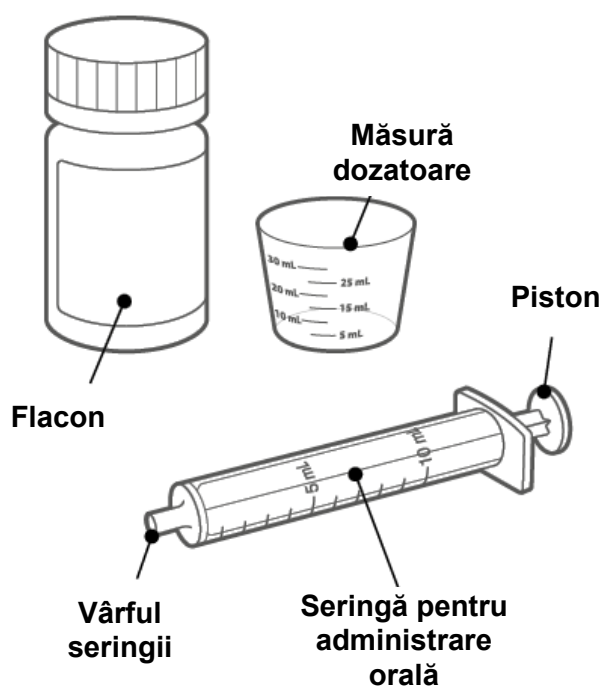
Administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum vă spune medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

Nu mestecați, tăiați sau zdrobiți comprimatele.

Dacă uitați să administrați o doză de medicament, administrați-o imediat ce vă amintiți. Dacă doza următoare trebuie luată însă în mai puțin de 4 ore, nu mai luați doza omisă și luați-o pe următoarea la ora obișnuită. Apoi continuați tratamentul ca și până atunci. Nu administrați 2 doze în același timp sau mai mult decât v-a prescris medicul.

Dacă administrați prea mult medicament, solicitați imediat asistență de urgență.

În cazul în care copilul dumneavoastră poate și preferă să înghită comprimatele, puteți sări pașii următori.



Ambalajul dumneavoastră conține:

- Un flacon cu 60 de comprimate.
- Trusă de administrare:
 - **Măsură dozatoare:** utilizați-o pentru a pregăti și administra medicamentul la **copii**.
 - **Seringa pentru administrare orală:** utilizați-o pentru a administra medicamentul la **sugari**.

Veți mai avea nevoie de:

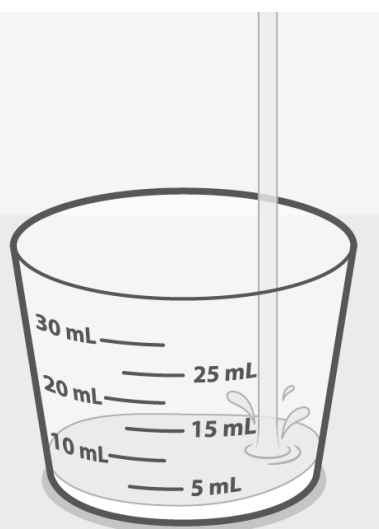
- Apă de băut curată.

Pregătirea

1. Turnați apă

Ghid privind volumul de apă

Număr de comprimate	1	2	3	4	5	6
Volum de apă	5 ml			10 ml		

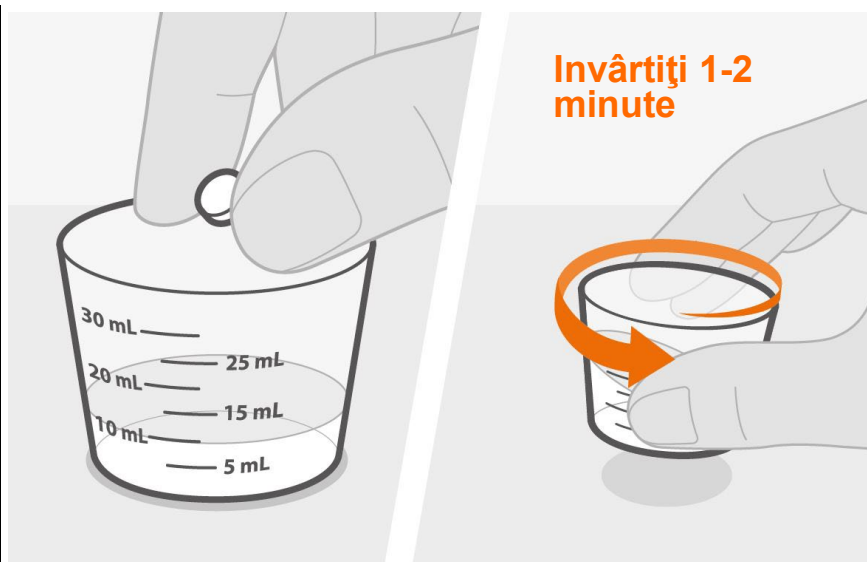


- Turnați apă de băut curată în măsura dozatoare.
Ghidul privind volumul de apă de mai sus vă arată care este cantitatea de apă necesară pentru doza prescrisă.

Utilizați numai apă de băut.

Nu utilizați niciun alt fel de lichid sau aliment pentru pregătirea dozei.

2. Pregătiți medicamentul



- Adăugați numărul prescris de comprimate în apă.
- Învârtiți ușor măsura dozatoare timp de 1-2 minute pentru a dizolva comprimatul/comprimatele. Lichidul cu medicament va deveni tulbure. Aveți grijă să nu vărsați din medicament.
- Verificați dacă medicamentul este gata de administrare. Dacă mai există fragmente de comprimat, învârtiți măsura dozatoare până acestea dispar.

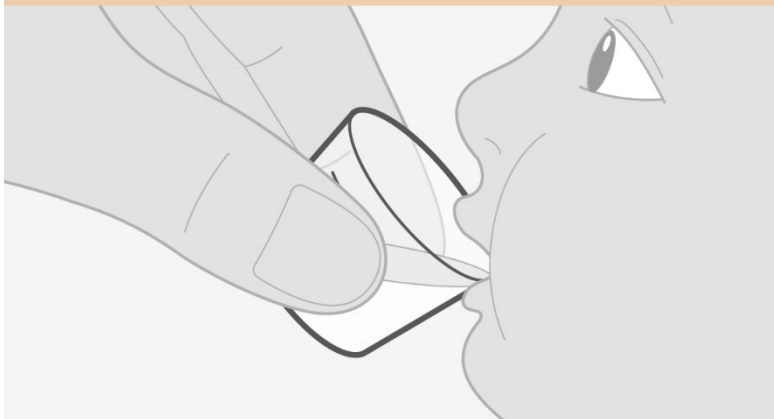
Dacă ați vărsat din medicament, curățați lichidul vărsat.
Aruncați restul de medicament preparat și pregătiți o nouă doză.

Trebuie să administrați doza de medicament în cel mult 30 de minute după pregătirea acesteia. Dacă au trecut mai mult de 30 de minute, aruncați doza, clătiți recipientul și pregătiți o doză nouă de medicament.

Administrarea medicamentului

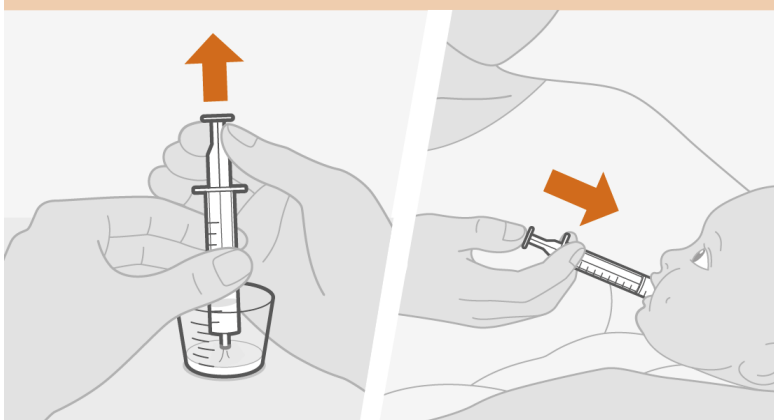
3. Administrați medicamentul

Administrarea medicamentului la copii



- Asigurați-vă că țineți copilul în poziție verticală. Administrați întreaga cantitate de medicament preparată copilului.
- Adăugați încă 5 ml de apă de băut în măsura dozatoare, agitați-o și administrați-o copilului în întregime.
- Repetați dacă mai rămâne medicament pentru a vă asigura că ați administrat copilului întreaga doză.

Administrarea medicamentului la sugari

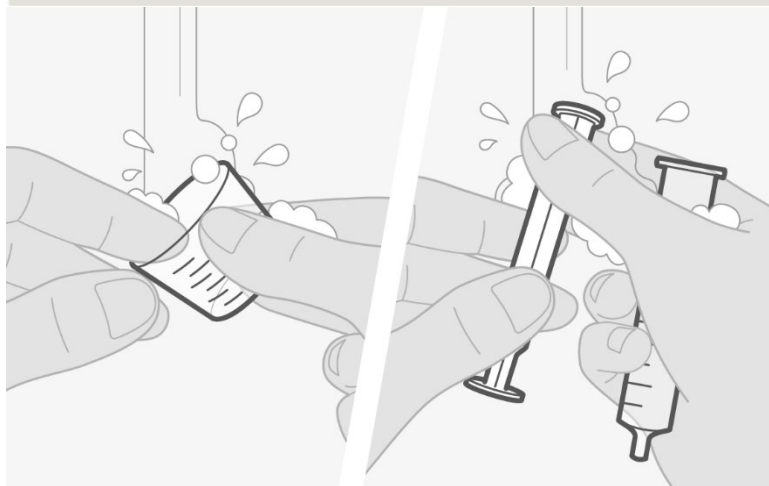


- Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în medicamentul preparat și extrageți întreaga cantitate de medicament în seringă prin tragerea pistonului.
- Plasați vârful seringii pentru administrare orală pe partea interioară a obrazului sugarului. Apăsăți ușor pistonul pentru a administra lent doza.
- Adăugați încă 5 ml de apă de băut în măsura dozatoare și agitați. Extrageți cantitatea rămasă de medicament în seringă și administrați-o copilului .
- Repetați dacă mai rămâne medicament pentru a vă asigura că ați administrat sugarului întreaga doză.

Lăsați sugarului timpul necesar pentru a înghiți medicamentul.

Curățarea

4. Spălați instrumentele folosite pentru administrarea dozei



- Spălați măsura dozatoare cu apă.
- Scoateți pistonul din seringă pentru administrare orală și spălați componentele seringii separat, cu apă. Lăsați componentele să se usuce complet înainte de a le reasambla și depozita
- Toate componentele folosite trebuie să fie curate înainte de pregătirea dozei următoare.

Informații privind păstrarea

Păstrați comprimatele în flacon. Țineți flaconul bine închis.

Flaconul conține un agent deshidratant care menține comprimatele uscate. **Nu** înghițiți agentul deshidratant. **Nu** scoateți agentul deshidratant din flacon.

Nu păstrați niciun medicament la îndemâna copiilor.

Informații privind eliminarea

În momentul în care toate comprimatele din flacon au fost administrate sau nu mai sunt necesare, aruncați flaconul, măsura dozatoare și seringă pentru administrare orală. Acestea trebuie eliminate conforma recomandărilor locale privind eliminarea deșeurilor menajere.

Vi se vor furniza o nouă măsură dozatoare și o nouă seringă în următorul ambalaj.