PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete
Tivicay 25 mg filmom obložene tablete
Tivicay 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija.

Tivicay 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija.

Tivicay 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete, promjera približno 6 mm, s utisnutom oznakom „SV 572“ s jedne i „10“ s druge strane.

Tivicay 25 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, okrugle, bikonveksne tablete, promjera približno 7 mm, s utisnutom oznakom „SV 572“ s jedne i „25“ s druge strane.

Tivicay 50 mg filmom obložene tablete

Žute, okrugle, bikonveksne tablete, promjera približno 9 mm, s utisnutom oznakom „SV 572“ s jedne i „50“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tivicay je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) .

4.2 Doziranje i način primjene

Tivicay moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 bez dokumentirane ili klinički suspektne rezistencije na skupinu inhibitora integraze
Preporučena doza dolutegravira je 50 mg peroralno jedanput na dan.

Dolutegravir se u toj populaciji mora primjenjivati dvaput na dan ako se uzima istodobno s nekim lijekovima (npr. efavirenzom, nevirapinom, tipranavirom/ritonavirom ili rifampicinom). Molimo pogledajte dio 4.5.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze (dokumentiranom ili klinički suspektnom)
Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan.

U slučaju dokumentirane rezistencije koja uključuje Q148 + ≥2 sekundarne mutacije G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modeliranje upućuje da se može razmotriti povišenje doze u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja (manje od 2 aktivna lijeka) zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova (vidjeti dio 5.2).

Odluku o primjeni dolutegravira u tih bolesnika treba temeljiti po uzorku rezistencije integraze (vidjeti dio 5.1).

Adolescenti u dobi od 12 ili više godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 20 kg

U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 bez rezistencije na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza dolutegravira je 50 mg jedanput na dan. Alternativno se može uzimati doza od 25 mg dvaput na dan, ako bolesniku to više odgovara (vidjeti dio 5.2). U slučaju rezistencije na inhibitore integraze, nema dovoljno podataka za preporuku doze dolutegravira u adolescenata.

Djeca u dobi od 6 ili više godina do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg

U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 bez rezistencije na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza dolutegravira određuje se na temelju tjelesne težine djeteta (vidjeti Tablicu 1 i dio 5.2).

Tablica 1 Preporuke za doziranje filmom obloženih tableta u pedijatrijskoj populaciji

Tjelesna težina (kg)	**Doza**
14 do manje od 20	40 mg jedanput na dan
20 ili više	50 mg jedanput na dan

Alternativno se, ako bolesniku to više odgovara, doza može podijeliti na dvije jednake doze, od kojih se jedna uzima ujutro, a druga navečer (vidjeti Tablicu 2 i dio 5.2).

Tablica 2 Preporuke za alternativno doziranje filmom obloženih tableta u pedijatrijskoj populaciji

Tjelesna težina (kg)	**Doza**
14 do manje od 20	20 mg dvaput na dan
20 ili više	25 mg dvaput na dan

U slučaju rezistencije na inhibitore integraze, nema dovoljno podataka za preporučivanje doze dolutegravira u djece.

Tablete za oralnu suspenziju
Tivicay je dostupan u obliku filmom obloženih tableta namijenjenih bolesnicima u dobi od 6 ili više

godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg. Tivicay je dostupan i u obliku tableta za oralnu suspenziju namijenjenih bolesnicima u dobi od 4 tjedna ili više i tjelesne težine od najmanje 3 kg ili bolesnicima za koje filmom obložene tablete nisu prikladne. Bolesnici mogu prijeći s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno. Međutim, bioraspoloživost filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju nije usporediva pa te dvije formulacije nisu međusobno zamjenjive prema načelu miligram za miligram (vidjeti dio 5.2). Primjerice, za odrasle preporučena doza filmom obloženih tableta iznosi 50 mg, a tableta za oralnu suspenziju 30 mg. Bolesnici koji prelaze s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno trebaju se pridržavati preporuka za doziranje specifičnih za odabranu formulaciju.

Propuštene doze
Ako bolesnik propusti dozu lijeka Tivicay, treba je uzeti što je prije moguće, pod uvjetom da do sljedeće doze nije preostalo manje od 4 sata. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Starije osobe
Malobrojni su podaci o primjeni dolutegravira u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da je starijim bolesnicima potrebna različita doza nego mlađim odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim (CrCl < 30 ml/min, bolesnik nije na dijalizi) oštećenjem bubrežne funkcije. Nema dostupnih podataka o bolesnicima na dijalizi, iako se u toj populaciji ne očekuju razlike u farmakokinetici (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) pa se u tih bolesnika dolutegravir mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Dolutegravir je dostupan i u obliku tableta za oralnu suspenziju namijenjenih djeci u dobi od 4 tjedna ili više i tjelesne težine od najmanje 3 kg. Međutim, sigurnost i djelotvornost dolutegravira u djece mlađe od 4 tjedna ili tjelesne težine manje od 3 kg nisu još ustanovljene. U slučaju rezistencije na inhibitore integraze, nema dovoljno podataka za preporuku doze dolutegravira u djece i adolescenata. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Tivicay se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, Tivicay je poželjno uzimati s hranom radi pospješivanja izloženosti (osobito u bolesnika s mutacijama Q148) (vidjeti dio 5.2).

Kako bi se smanjio rizik od gušenja, bolesnici ne smiju progutati više od jedne tablete odjednom, a djeca tjelesne težine od 14 kg do manje od 20 kg po mogućnosti bi trebala uzimati tablete za oralnu suspenziju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lijekovi uskih terapijskih širina koji su supstrati prijenosnika organskog kationa 2 (OCT2), što uključuje, ali nije ograničeno na fampridin (također poznat kao dalfampridin; vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Osobito važna rezistencija na skupinu inhibitora integraze

Pri donošenju odluke o primjeni dolutegravira u slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, u obzir treba uzeti činjenicu da je djelovanje dolutegravira značajno oslabljeno kod virusnih sojeva koji imaju mutaciju Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (vidjeti dio 5.1). Nije posve jasno u kojoj mjeri dolutegravir pruža dodatnu djelotvornost u slučaju takve rezistencije na skupinu inhibitora integraze (vidjeti dio 5.2).

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene dolutegravira prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, sustavnim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije. Primjena dolutegravira i drugih suspektnih lijekova mora se odmah prekinuti ako se pojave znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti (uključujući između ostaloga, težak osip ili osip praćen povišenim vrijednostima jetrenih enzima, vrućicu, opću malaksalost, umor, tupe bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, eozinofiliju, angioedem). Treba pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin. Odgađanje prekida liječenja dolutegravirom ili drugim suspektnim djelatnim tvarima nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati po život opasne alergijske reakcije.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije uobičajeno javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Značajni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Svaki upalni simptom treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

U nekih bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, u skladu sa sindromom imunološke rekonstitucije, primijećena su povišenja biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja dolutegravirom. U bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C preporučuje se praćenje biokemijskih parametara jetre. Kada se terapija utemeljena na dolutegraviru započinje u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B, osobitu pozornost treba posvetiti uvođenju ili održavanju djelotvorne terapije za hepatitis B (sukladno smjernicama za liječenje) (vidjeti dio 4.8).

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da liječenje dolutegravirom ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Interakcije s drugim lijekovima

U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze potrebno je izbjegavati čimbenike koji smanjuju izloženost dolutegraviru. To uključuje istodobnu primjenu lijekova koji smanjuju izloženost dolutegraviru (npr. antacid koji sadrži magnezij/aluminij, nadomjesci željeza i kalcija, multivitaminski

pripravci i inducirajući lijekovi, etravirin (bez pojačanih inhibitora proteaze), tipranavir/ritonavir, rifampicin, gospina trava i određeni antiepileptici) (vidjeti dio 4.5).

Kad se uzimaju s hranom, Tivicay i nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu se uzeti istodobno. Ako se Tivicay primjenjuje natašte, preporučuje se nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij uzeti 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay (vidjeti dio 4.5).

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, stoga je važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se istodobno primjenjuje s dolutegravirom. Ova kombinacija može povisiti rizik pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stupanj 3a, klirens kreatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) te se preporučuje oprezni pristup. Mora se razmotriti smanjenje doze metformina.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, bifosfonate, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete tupe bolove i probadanja u zglobovima, zglobnu zakočenost ili teškoće pri kretnjama.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do porasta tjelesne težine te vrijednosti lipida i glukoze u krvi. Takve bi promjene dijelom mogle biti povezane s kontrolom bolesti i načinom života. Za lipide i tjelesnu težinu su u nekim slučajevima pronađeni dokazi koji govore u prilog tome da se radi o učinku terapije. Za praćenje vrijednosti lipida i glukoze u krvi liječnike se upućuje da slijede ustaljene smjernice za liječenje HIV infekcije. Poremećaje lipida treba zbrinuti u skladu s kliničkom potrebom.

Lamivudin i dolutegravir

Dvojni režim liječenja dolutegravirom u dozi od 50 mg jedanput na dan i lamivudinom u dozi od 300 mg jedanput na dan ispitivao se u dvama velikim randomiziranim i slijepim ispitivanjima, GEMINI 1 i GEMINI 2 (vidjeti dio 5.1). Taj je režim prikladan samo za liječenje infekcije virusom HIV-1 kada ne postoji potvrđena ni suspektna rezistencija na skupinu inhibitora integraze ili na lamivudin.

Pomoćne tvari

Tivicay sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira

U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, potrebno je izbjegavati sve čimbenike koji smanjuju izloženost dolutegraviru.

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom posredstvom UGT1A1. Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp i BCRP; stoga lijekovi koji induciraju navedene enzime mogu smanjiti koncentracije dolutegravira u plazmi i tako oslabiti terapijski učinak dolutegravira (vidjeti Tablicu 3). Istodobna primjena dolutegravira i drugih lijekova koji inhibiraju spomenute enzime može povećati koncentracije dolutegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 3).

Određeni antacidi smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti Tablicu 3).

Učinak dolutegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

In vivo dolutegravir nije imao učinak na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati bilo kojeg od glavnih enzima ili prijenosnika, kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti dio 5.2).

Dolutegravir je *in vitro* inhibirao bubrežni prijenosnik organskih kationa 2 (OCT2) i prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1. *In vivo* je u bolesnika primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prijenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10-14%. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti Tablicu 3).

In vitro je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike za unos tvari te prijenosnike organskih aniona OAT1 i OAT3. Budući da dolutegravir ne utječe *in vivo* na farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT prijenosnike, nije vjerojatna inhibicija OAT1 *in vivo*. Inhibicija OAT3 nije ispitivana *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

Potvrđene i teorijske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i lijekovima koji nisu antiretrovirotici navedene su u Tablici 3.

Tablica interakcija
Interakcije između dolutegravira i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 3 (povećanje je označeno kao "↑", smanjenje kao "↓", stanje bez promjene kao "↔", površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme kao "AUC", maksimalna zabilježena koncentracija kao "C_{max}", a koncentracija na kraju intervala doziranja kao "Cτ").

Tablica 3 Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi po terapijskim područjima	**Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)**	**Preporuke za istodobnu primjenu**
Antivirotici za HIV-1		
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% etravirin ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjuje koncentraciju dolutegravira u plazmi. Preporučena doza dolutegravira za odrasle je 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s etravirinom bez pojačanih inhibitora proteaze. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Dolutegravir se ne smije primjenjivati s etravirinom ako se istodobno ne primjenjuju atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ili lopinavir/ritonavir u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze (vidjeti nastavak tablice).

lopinavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
darunavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
efavirenz	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% efavirenz ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučena doza dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s efavirenzom iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju efavirenz (vidjeti dio 4.4).
nevirapin	dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome kod primjene efavirenza)	Preporučena doza dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s nevirapinom iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju nevirapin (vidjeti dio 4.4).
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% rilpivirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% tenofovir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Inhibitori proteaze		
atazanavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% atazanavir ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu. Tivicay se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom (vidjeti dio 5.2) zbog nedostatnih podataka.
atazanavir /ritonavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% atazanavir ↔ ritonavir ↔ (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu. Tivicay se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom (vidjeti dio 5.2) zbog nedostatnih podataka.
tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučena doza dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s tipranavirom/ritonavirom iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, nije potrebno prilagođavati dozu. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju fosamprenavir/ritonavir.
darunavir/ritonavir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir/ritonavir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ostali antivirotici		
daklatazvir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% daklatazvir ↔	Daklatazvir nije promijenio koncentraciju dolutegravira u plazmi u klinički relevatnoj mjeri. Dolutegravir nije promijenio koncentraciju daklatazvira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Ostali lijekovi		
Blokatori kalijevih kanala		
fampridin (također poznat i kao dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina s dolutegravirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antikonvulzivi		
karbamazepin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Preporučena doza dolutegravira u odraslih je 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s karbamazepinom. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće, bolesnicima rezistentnima na inhibitore integraze umjesto karbamazepina potrebno je primijeniti zamjenski lijek.
okskarbazepin fenitoin fenobarbital	dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Preporučena doza dolutegravira u odraslih je 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s navedenim metaboličkim induktorima. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće, potrebno je primijeniti zamjenske kombinacije koje ne uključuju navedene metaboličke induktore u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze.
Azolni antifungici		
ketokonazol flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	dolutegravir ↔ (interakcija nije ispitivana)	Nije potrebno prilagođavati dozu. S obzirom na podatke o drugim inhibitorima CYP3A4, ne očekuje se značajno povećanje.
Biljni lijekovi		
gospina trava	dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Preporučena doza dolutegravira u odraslih je 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s gospinom travom. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće potrebno je primijeniti zamjenske kombinacije koje ne uključuju gospinu travu u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze.

Antacidi i dodaci prehrani		
antacid koji sadrži magnezij/aluminij	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Antacid koji sadrži magnezij/aluminij treba uzeti sa značajnim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu dolutegravira (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja dolutegravira).
nadomjesci kalcija (kad se uzimaju natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	- Kad se uzimaju s hranom, Tivicay i nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu se uzeti istodobno. - Ako se Tivicay primjenjuje natašte, takve nadomjeske treba uzeti najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay. Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru opažena su kad su se dolutegravir i ti nadomjesci uzimali natašte. Kod uzimanja s hranom, na promjene izloženosti dolutegraviru nakon njegova uzimanja zajedno s nadomjescima kalcija ili željeza utjecao je učinak hrane, što je dovelo do izloženosti slične onoj koja se postže primjenom dolutegravira natašte.
nadomjesci željeza (kad se uzimaju natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
multivitaminski pripravci (koji sadrže kalcij, željezo i magnezij) (kad se uzimaju natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
Kortikosteroidi		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antidijabetici		
metformin	metformin ↑ Kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom 50 mg jedanput na dan: metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom 50 mg dvaput na dan: metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mora se razmotriti prilagodba doze metformina kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom, zbog povišenog rizika pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uslijed povišene koncentracije metformina (vidjeti dio 4.4).
Antimikobakterici		

rifampicin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓72% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, preporučena doza dolutegravira u odraslih iznosi 50 mg dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) i norelgestromin (NGMN)	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir nije utjecao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) niti progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri njihovoj istodobnoj primjeni s dolutegravirom.
Analgetici		
metadon	dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednoga od ovih dvaju lijekova.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tivicay se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ukazuju da djelatna tvar ne uzrokuje malformacije i da nema feto/neonatalni toksični učinak.

Dva velika ispitivanja u kojima su se pratili ishodi poroda (više od 14 000 ishoda trudnoća) provedena u Bocvani (ispitivanje Tsepamo) i Esvatiniju, kao i drugi izvori, ne ukazuju na povećan rizik od defekata neuralne cijevi nakon izlaganja dolutegraviru.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji kreće se u rasponu od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 – 0,1%).

Podaci iz ispitivanja Tsepamo pokazuju da nema značajne razlike u prevalenciji defekata neuralne cijevi (0,11%) između dojenčadi čije su majke u vrijeme začeća uzimale dolutegravir (više od 9400 izloženih trudnoća) i one čije su majke tijekom začeća uzimale antiretrovirusne režime koji nisu uključivali dolutegravir (0,11%) ili one čije majke nisu bile zaražene HIV-om (0,07%).

Podaci iz ispitivanja u Esvatiniju pokazuju istu prevalenciju defekata neuralne cijevi (0,08%) u dojenčadi čije su majke u vrijeme začeća uzimale dolutegravir (više od 4800 izloženih trudnoća) i dojenčadi čije majke nisu bile zaražene HIV-om (0,08%).

Analizirani podaci o više od 1000 trudnoća u kojima se u prvom tromjesečju provodilo liječenje dolutegravirom iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u odnosu na njihovu osnovnu stopu ili stopu u žena zaraženih HIV-om.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja nisu primijećeni štetni razvojni ishodi, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti dio 5.3).

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpci fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno podataka o učinku dolutegravira na novorođenčad/dojenčad.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira na plodnost muškaraca ili žena. Istraživanja na životinjama nisu pokazala da dolutegravir utječe na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti da je tijekom liječenja dolutegravirom prijavljena omaglica. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava dolutegravira.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najteža nuspojava, primijećena u samo jednog bolesnika, bila je reakcija preosjetljivosti, koja je uključivala osip i teške jetrene nuspojave (vidjeti dio 4.4). Najčešće nuspojave povezane s liječenjem bile su mučnina (13%), proljev (18%) i glavobolja (13%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s liječenjem dolutegravirom navedene su prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave

Poremećaji i limfnog sustava	nepoznato	sideroblastična anemija[1]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
	manje često	sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti dio 4.4)[2]
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica
	često	neuobičajeni snovi
	često	depresija
	često	anksioznost
	manje često	napadaj panike
	manje često	suicidalne ideje*, pokušaj suicida* *osobito u bolesnika s već postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolesti
	rijetko	izvršen suicid* *osobito u bolesnika s već postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolesti u anamnezi
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
	vrlo često	proljev
	često	povraćanje
	često	flatulencija
	često	bol u gornjem dijelu abdomena
	često	bol u abdomenu
	često	nelagoda u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST)
	manje često	hepatitis
	rijetko	akutno zatajenje jetre, povišene vrijednosti bilirubina[3]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	često	svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija
	manje često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
Pretrage		
	često	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine

[1]kod primjene terapijskih režima koji sadrže dolutegravir prijavljena je reverzibilna sideroblastična anemija. Doprinos dolutegravira u tim slučajevima nije razjašnjen.

[2]vidjeti u nastavku, u dijelu „Opis odabranih nuspojava“.

[3]u kombinaciji s povišenim vrijednostima transaminaza.

Opis odabranih nuspojava

Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

Povećanje koncentracije kreatinina u serumu nastupilo je u prvome tjednu liječenja dolutegravirom, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 48. tjedna. Nakon 48 tjedana liječenja primijećena je srednja promjena od 9,96 µmol/l u odnosu na početnu vrijednost. Povećanja vrijednosti kreatinina bila su usporediva kod primjene različitih osnovnih režima liječenja. Spomenute promjene ne smatraju se klinički značajnima jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije.

Istodobna infekcija hepatitisom B ili C
U ispitivanja faze III mogli su biti uključeni bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, pod uvjetom da im nalazi pretraga biokemijskih parametara jetre na početku ispitivanja nisu bili više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je sigurnosni profil u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C bio sličan onomu primijećenom u bolesnika koji nisu imali istodobnu infekciju hepatitisom B ili C, premda su u svim liječenim skupinama stope odstupanja u vrijednostima AST-a i ALT-a bile nešto više u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C. Na početku liječenja dolutegravirom, u nekih ispitanika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C primijećene su povišene vrijednosti biokemijskih parametara jetre sukladne sindromu imunološke rekonstitucije, osobito u onih bolesnika u kojih je prekinuto liječenje protiv hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije
U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihove pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri
Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do porasta tjelesne težine te vrijednosti lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

S obzirom na dostupne podatke iz ispitivanja P1093 (ING112578) i ODYSSEY (201296), koja se trenutno provode u 172 dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 tjedna ili više do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 3 kg) liječenih preporučenim dozama filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju jedanput na dan, nisu primijećene dodatne vrste nuspojava u odnosu na one primijećene u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Trenutno iskustvo s predoziranjem dolutegravirom je ograničeno.

Ograničeno iskustvo s primjenom jednokratnih visokih doza (najviše 250 mg u zdravih ispitanika) nije ukazalo na specifične simptome ni znakove, osim onih navedenih među nuspojavama.

Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za trovanja, ako on postoji. Nema specifičnog liječenja za predoziranje dolutegravirom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor. Budući da se dolutegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirotici za sistemsku primjenu, ostali antivirotici, ATK oznaka: J05AJ03

Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi
IC_{50} za dolutegravir u različitim laboratorijskim sojevima na mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, a na MT-4 stanicama kretao se u rasponu od 0,7-2 nM. Slične vrijednosti IC_{50} primijećene su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz skupina A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost IC_{50} iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02-2,14). Srednja vrijednost IC_{50} za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09-0,61).

Antivirusno djelovanje u kombinaciji s drugim antiviroticima
Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene dolutegravira i drugih ispitivanih antiretrovirotika: stavudina, abakavira, efavirenza, nevirapina, lopinavira, amprenavira, enfuvirtida, maraviroka i raltegravira. Osim toga, nisu primijećeni antagonistički učinci kod primjene dolutegravira i adefovira, a ribavirin nije vidno utjecao na djelovanje dolutegravira.

Utjecaj ljudskog seruma
U 100%-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene ekspresije proteina iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost IC_{90} prilagođenu za proteine od 0,064 μg/ml.

Rezistencija

Rezistencija in vitro

Za ispitivanje razvoja rezistencije *in vitro* koristi se metoda serijske pasaže. Pri korištenju laboratorijskog soja HIV-1 IIIB za vrijeme pasaže tijekom 112 dana, odabrane mutacije pojavljivale su se polako, sa supstitucijama na položajima S153Y i F, što je za posljedicu imalo maksimalnu promjenu (engl. *fold change*, FC) u osjetljivosti od 4 (raspon: 2-4). Spomenute mutacije nisu izdvojene u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali dolutegravir. Kada se koristio soj NL432, izdvojene su mutacije E92Q (FC 3) i G193E (također FC 3). Mutacija E92Q izdvojena je u bolesnika s već postojećom rezistencijom na raltegravir koji su liječeni dolutegravirom (navodi se kao sekundarna mutacija za dolutegravir).

U daljnjim selekcijskim pokusima na kliničkim izolatima podvrste B, mutacija R263K primijećena je kod svih pet izolata (od 20. tjedna nadalje). U izolatima podvrste C (n=2) i A/G (n=2), supstitucija R263 na integrazi izdvojena je u jednome izolatu, a supstitucija G118R u dvama izolatima. U kliničkom je programu mutacija R263K prijavljena u dva bolesnika s podvrstama B i C koji su prethodno primali antiretrovirotike, ali ne i inhibitore integraze, no ona nije utjecala na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Mutacija G118R smanjuje osjetljivost izolata s ciljanom mutagenezom (engl. *site directed mutants*) na dolutegravir (FC 10), ali nije pronađena u bolesnika koji su primali dolutegravir u programu ispitivanja faze III.

Kao pojedinačne mutacije, primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) ne utječu na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Kada se u pokusima na

izolatima s ciljanom mutagenezom primarnim mutacijama dodaju mutacije navedene kao sekundarne mutacije povezane s inhibitorima integraze (raltegravirom/elvitegravirom), osjetljivost na dolutegravir ostaje nepromijenjena (FC < 2 u odnosu na virus divljeg tipa), osim u slučaju mutacija Q148, gdje je u kombinacijama s određenim sekundarnim mutacijama zabilježen FC od 5-10 ili više. Učinak mutacija Q148 (H/R/K) potvrđen je i u pokusima pasaže na izolatima s ciljanom mutagenezom. U serijskoj pasaži sa sojem NL432, koja je započela s izolatima s ciljanom mutagenezom i mutacijom N155H ili E92Q, nije primijećena daljnja selekcija rezistencije (FC od približno 1 ostao je nepromijenjen). Nasuprot tome, ako je pasaža započela s mutantima koji su imali mutaciju Q148H (FC 1), primijećen je niz sekundarnih mutacija i posljedičan porast vrijednosti FC na >10.

Klinički značajna fenotipska krajnja vrijednost (FC u odnosu na virus divljeg tipa) nije utvrđena; genotipska rezistencija bila je bolji pretkazatelj ishoda.

Osjetljivost na dolutegravir analizirana je u 705 izolata rezistentnih na raltegravir prikupljenih u bolesnika koji su prethodno primali raltegravir. FC vrijednost dolutegravira iznosila je 10 ili manje u 94% od 705 kliničkih izolata.

Rezistencija in vivo
U prethodno neliječenih bolesnika koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI), nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja (n=1118, praćenje 48-96 tjedana). U prethodno neliječenih bolesnika koji su u sklopu ispitivanja iz programa GEMINI primali dolutegravir + lamivudin tijekom 144 tjedna (n=716) nije opažen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ni na skupinu NRTI-ja.

U bolesnika koji su neuspješno odgovorili na prethodne terapije, ali nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze (ispitivanje SAILING), supstitucije uzrokovane inhibitorom integraze primijećene su u 4/354 bolesnika (praćenje od 48 tjedana) liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača. Od ta četiri ispitanika, dva su imala jedinstvenu supstituciju R263K na integrazi uz maksimalni FC od 1,93, jedan je imao polimorfnu supstituciju V151V/I na integrazi uz maksimalni FC od 0,92, a jedan je ispitanik imao otprije postojeće mutacije integraze te se pretpostavlja da je prethodno primao inhibitore integraze ili da je prijenosom bio zaražen virusom rezistentnim na inhibitore integraze. Mutacija R263K također je bila izdvojena *in vitro* (vidjeti gore).

Među bolesnicima s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze (ispitivanje VIKING-3), sljedeće su mutacije izdvojene u 32 bolesnika s protokolom definiranim virološkim neuspjehom (PDVN) do 24. tjedna te uparenim genotipovima (svi su bili liječeni dolutegravirom u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s optimiziranim osnovnim režimom liječenja): 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) te N155H (n=1) i E157E/Q (n=1). Rezistencija na inhibitore integraze uzrokovana liječenjem obično se javljala u bolesnika s mutacijom Q148 u anamnezi (na početku liječenja ili u prošlosti). Dodatnih pet ispitanika doživjelo je PDVN između 24. i 48. tjedna, a 2 od tih 5 ispitanika imala su mutacije uzrokovane liječenjem. Primijećene mutacije uzrokovane liječenjem ili kombinacije mutacija bile su L74I (n=1), N155H (n=2).

U ispitivanju VIKING-4 istraživao se dolutegravir (uz optimiziranu osnovnu terapiju) u ispitanika s primarnom genotipskom rezistencijom na inhibitore integraze (INI) kod probira u 30 ispitanika. Primijećene mutacije uzrokovane liječenjem bile su u skladu s onima primijećenim u ispitivanju VIKING-3.

U pedijatrijskih bolesnika koji nisu odgovorili na prethodne terapije, ali prethodno nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze, supstitucija G118R, koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore integraze, primijećena je u 5/159 bolesnika liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim terapijskim režimom prema izboru ispitivača. Od tih su pet ispitanika njih 4 imala sljedeće dodatne supstitucije povezane s integrazom: L74M, E138E/K, E92E/Q i T66I. Za

četiri od 5 sudionika u kojih se pojavila supstitucija G118R bili su dostupni fenotipski podaci. U ta se četiri ispitanika FC (faktor promjene u odnosu na virus divljeg tipa) za dolutegravir kretao od 6 do 25.

Učinci na elektrokardiogram

Nisu primijećeni značajni učinci na QTc interval pri primjeni doza približno trostruko većih od kliničkih doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici koji prethodno nisu liječeni
Djelotvornost dolutegravira u bolesnika s HIV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni temelji se na analizi podataka prikupljenih tijekom 96 tjedana u dvama randomiziranim, međunarodnim, dvostruko slijepim aktivno kontroliranim ispitivanjima SPRING-2 (ING113086) i SINGLE (ING114467). Podupiru ih i podaci prikupljeni tijekom 96 tjedana u otvorenom, randomiziranom i aktivno kontroliranom ispitivanju FLAMINGO (ING114915) i dodatni podaci iz otvorene faze ispitivanja SINGLE do 144. tjedna. Djelotvornost dolutegravira u kombinaciji s lamivudinom u odraslih bolesnika podupiru 144-tjedni podaci iz dvaju identičnih 148-tjednih, randomiziranih, multicentričnih, dvostruko slijepih ispitivanja neinferiornosti pod nazivom GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543).

U ispitivanju SPRING-2 822 odrasle osobe su randomizirane u skupinu koja je primila najmanje jednu dozu dolutegravira od 50 mg jedanput na dan ili raltegravir (RAL) u dozi od 400 mg dvaput na dan; oba lijeka su se primjenjivala uz ABC/3TC ili TDF/FTC. Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 36 godina, 14% bolesnika bile su žene, 15% bolesnika nisu bili bijelci, 11% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 2% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

U ispitivanju SINGLE 833 ispitanika randomizirano je u skupinu koja je primila najmanje jednu dozu dolutegravira od 50 mg jedanput na dan u kombinaciji s fiksnom dozom abakavira-lamivudina (dolutegravir + ABC/3TC) ili fiksnu dozu efavirenza-tenofovira-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 35 godina, 16% bolesnika bile su žene, 32% bolesnika nisu bili bijelci, 7% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom C, a 4% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

Primarna mjera ishoda i ostali ishodi nakon 48 tjedana (uključujući ishode prema ključnim kovarijatama s početka ispitivanja) za ispitivanja SPRING-2 i SINGLE prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5 Odgovori u ispitivanjima SPRING-2 i SINGLE nakon 48 tjedana (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*], < 50 kopija/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI N=411	**RAL 400 mg dvaput na dan + 2 NRTI N=411**	**Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jedanput na dan N=414**	**EFV/TDF/FTC jedanput na dan N=419**
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	88%	85%	88%	81%
Razlika između liječenja*	2,5% (95% CI: -2,2%; 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
Izostanak virološkog odgovora†	5%	8%	5%	6%
Virusno opterećenje na početku liječenja (kopija/ml)				
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema početnim kovarijatama				
≤100 000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100 000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+ na početku liječenja (stanice/mm^3)				
< 200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 do <350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Osnovno liječenje NRTI-jem				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
Spol				
muškarci	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
žene	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Rasa				
bijelci	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
afroameričko/afričko/drugo podrijetlo	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Dob (godine)				
< 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%)
Medijan promjene CD4 stanica od početne vrijednosti	230	230	246‡	187‡

* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.
† Uključuje ispitanike koji su prije 48. tjedna prešli s osnovnog režima liječenja na novu skupinu lijekova ili su promijenili osnovni režim liječenja jer nije bio dopušten prema protokolu ili nije bio dovoljno djelotvoran (samo u ispitivanju SPRING-2), ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s ≥ 50 kopija unutar 48 tjedana.
‡ Prilagođena srednja razlika između liječenja bila je statistički značajna (p<0,001)

U 48. tjednu dolutegravir je bio neinferioran u odnosu na raltegravir u ispitivanju SPRING-2, dok je u ispitivanju SINGLE kombinacija dolutegravir + ABC/3TC bila superiorna u odnosu na

efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), kao što je prikazano u Tablici 5 gore. U ispitivanju SINGLE, medijan vremena do virusne supresije bio je kraći u bolesnika liječenih dolutegravirom (28 naspram 84 dana [p<0,0001; analiza je bila unaprijed određena i prilagođena za multiplicitet]).

Rezultati u 96. tjednu bili su u skladu s onima viđenima u 48. tjednu. U ispitivanju SPRING-2, dolutegravir je i dalje bio neinferioran u odnosu na raltegravir (virusna supresija postignuta je u 81% naspram 76% bolesnika), uz medijan promjene broja CD4 stanica od 276 stanica/mm^3 (dolutegravir) naspram 264 stanica/mm^3 (raltegravir). U ispitivanju SINGLE, kombinacija dolutegravir + ABC/3TC i dalje je bila superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC (virusna supresija postignuta je u 80% naspram 72% bolesnika), uz razliku između liječenja od 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 i s prilagođenom srednjom promjenom broja CD4 stanica od 325 stanica/mm^3 (dolutegravir + ABC/3TC) naspram 281 stanice/mm^3 (EFV/TDF/FTC). U 144. tjednu otvorene faze ispitivanja SINGLE, virološka supresija bila je održana, dolutegravir + ABC/3TC skupina (71%) bila je superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC skupinu (63%), razlika između liječenja bila je 8,3% (2,0; 14,6).

U otvorenom, randomiziranom i aktivno kontroliranom ispitivanju FLAMINGO (ING114915), 484 odrasle osobe s HIV-1 infekcijom koje prethodno nisu bile liječene antiretrovirusnim lijekovima primile su jednu dozu dolutegravira od 50 mg jedanput na dan (n=242) ili darunavir/ritonavir (DVR/r) u dozi od 800 mg/100 mg jedanput na dan (n=242); oba su se režima primjenjivala uz ABC/3TC ili TDF/FTC. Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 34 godine, 15% bile su žene, 28% bolesnika nisu bili bijelci, 10% ih je imalo istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 3% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine. U 48. tjednu je virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) postignuta u skupini liječenoj dolutegravirom (90%) bila superiorna u odnosu na onu postignutu u skupini liječenoj kombinacijom DRV/r (83%). Prilagođena razlika u udjelu uz 95% CI iznosila je 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. U 96. tjednu, virološka supresija u dolutegravir skupini (80%) bila je superiorna u odnosu na DRV/r skupinu (68 %) (prilagođena razlika između liječenja [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]).

U dvama identičnim, 148-tjednim, randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543), 1433 odrasla ispitanika s HIV-1 infekcijom i prethodno neliječena antiretroviroticima randomizirana su za primanje dvojnog režima liječenja dolutegravirom u dozi od 50 mg plus lamivudinom u dozi od 300 mg jedanput na dan ili trojnog režima liječenja koji je obuhvaćao dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan plus fiksnu dozu kombinacije TDF/FTC. U ispitivanje su bili uključeni ispitanici koji su pri probiru imali vrijednost HIV-1 RNA u plazmi od 1000 kopija/ml do ≤ 500 000 kopija/ml. Na temelju analize objedinjenih podataka, na početku je ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio 33 godine, 15% ispitanika bile su žene, 31% ispitanika nisu bili bijelci, 6% ih je imalo istodobnu infekciju hepatitisom C, a 9% ispitanika imalo je HIV infekciju stadija 3 prema CDC klasifikaciji. Približno trećina bolesnika bila je zaražena HIV-om koji nije bio podvrste B. Navedene su značajke bile slične u svim liječenim skupinama. U 48. tjednu virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u skupini koja je primala dolutegravir plus lamivudin bila je neinferiorna onoj u skupini koja je primala dolutegravir plus TDF/FTC, kao što je prikazano u Tablici 6. Rezultati analize objedinjenih podataka odgovarali su onima iz pojedinačnih ispitivanja, kod kojih je postignuta primarna mjera ishoda (razlika u udjelu bolesnika kojima je u 48. tjednu vrijednost HIV-1 RNA u plazmi iznosila < 50 kopija/ml na temelju algoritma za globalnu snimku distribuiranog sustava). Prilagođena razlika iznosila je -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) za GEMINI-1 i -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) za GEMINI-2, uz unaprijed specificiranu graničnu vrijednost neinferiornosti od 10%.

Tablica 6 Odgovori (< 50 kopija/ml, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) u ispitivanjima GEMINI 1 + 2 (objedinjeni podaci u 48. tjednu).

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	**Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)**
Svi bolesnici	655/716 (91)	669/717 (93)
	prilagođena razlika -1,7% (95% CI: -4,4; 1,1) [a]	
Prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNA		
≤ 100 000 kopija/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopija/ml	129/140 (92)	138/153(90)
Prema broju CD4+ stanica		
≤ 200 stanica/mm^3	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 stanica/mm^3	605/653 (93)	618/662 (93)
Prema podvrsti virusa HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Drugo	231/249 (93)	217/229 (95)
Ponovni porast virusnog opterećenja do 48. tjedna[b]	6 (<1)	4 (<1)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna, stanica/mm^3	224	217

[a] Prilagođeno za početne faktore stratifikacije: vrijednost HIV-1 RNA u plazmi (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) i broj CD4+ stanica (≤ 200 stanica/mm^3 naspram > 200 stanica/mm^3).

[b] Potvrđene razine HIV-1 RNA u plazmi od ≥ 200 kopija/ml nakon prethodne potvrđene supresije na < 200 kopija/ml.

Nakon 96 tjedana i 144 tjedna u ispitivanjima iz programa GEMINI donja granica intervala pouzdanosti od 95% za prilagođenu razliku između liječenja u vidu udjela ispitanika s razinom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) bila je veća od granične vrijednosti za neinferiornost od -10% i za pojedinačna ispitivanja i za analizu objedinjenih podataka, vidjeti Tablicu 7.

Tablica 7 Virološki ishodi (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) u ispitivanjima GEMINI 1 + 2 (objedinjeni podaci za 96. i 144. tjedan)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	96. tjedan		144. tjedan	
HIV-1 RNA< 50 kopija/ml	86%	90%	82%	84%
Razlika između liječenja† (intervali pouzdanosti od 95%)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Izostanak virološkog odgovora	3%	2%	3%	3%
Razlozi				
Podaci u promatranom razdoblju, ≥ 50 kopija/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Prekid liječenja, nedostatna djelotvornost	1%	<1%	1%	<1%
Prekid liječenja, drugi razlozi, ≥ 50 kopija/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Promjena antiretrovirusne terapije	<1%	<1%	<1%	<1%
Nema viroloških podataka u 96. tjednu/144. tjednu	11%	9%	15%	14%
Razlozi				
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti	3%	3%	4%	4%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga	8%	5%	11%	9%
Gubitak iz praćenja	3%	1%	3%	3%
Povlačenje pristanka	3%	2%	4%	3%
Odstupanje od plana ispitivanja	1%	1%	2%	1%
Odluka liječnika	1%	<1%	2%	1%
Nema podataka u promatranom razdoblju, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0%	<1%	<1%	<1%

DTG=dolutegravir
* Rezultati analize objedinjenih podataka u skladu su s onima iz pojedinačnih ispitivanja.
† Na temelju analize stratificirane Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom i prilagođene za sljedeće početne stratifikacijske faktore: plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) te broj CD4+ stanica (≤ 200 stanica/mm^3 naspram > 200 stanica/mm^3). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocjenu je korištena granična vrijednost za neinferiornost od 10%.
N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini

Srednja vrijednost povećanja broja CD4+ T stanica do 144. tjedna iznosila je 302 stanice/mm^3 u skupini liječenoj dolutegravirom plus lamivudinom te 300 stanica/mm^3 u onoj koja je primala dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin.

Rezistencija uzrokovana liječenjem u prethodno neliječenih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na terapiju
Tijekom 96 tjedana u ispitivanjima SPRING-2 i ispitivanju FLAMINGO te 144 tjedana u ispitivanju SINGLE, u skupinama koje su primale dolutegravir nisu primijećeni slučajevi primarne rezistencije uzrokovane liječenjem na razred inhibitora integraze niti NRTI-ja. Među usporednim je skupinama isti izostanak razvoja rezistencije uzrokovane liječenjem primijećen i u bolesnika liječenih kombinacijom darunavir/r u ispitivanju FLAMINGO. U ispitivanju SPRING-2, četiri ispitanika koja su primala RAL nisu odgovorila na liječenje te su imala značajne NRTI mutacije, a u jednog se ispitanika razvila rezistencija na raltegravir; u ispitivanju SINGLE, šest ispitanika koji su primali EFV/TDF/FTC nisu odgovorili na liječenje te su imali mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI, dok se u jednog

ispitanika razvila značajna NRTI mutacija. Tijekom 144 tjedna u ispitivanjima GEMINI-1 i GEMINI-2 nije opažen nijedan slučaj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ili NRTI-ja uzrokovane liječenjem u skupini koja je primala dolutegravir + 3TC niti u usporednoj skupini koja je primala dolutegravir + TDF/FTC.

Bolesnici koji su neuspješno odgovorili na prethodno liječenje, ali nisu bili izloženi skupini inhibitora integraze

U međunarodnom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju SAILING (ING111762), 719 odraslih osoba s HIV-1 infekcijom koje su prethodno primale antiretrovirusnu terapiju (ART) randomizirano je u skupinu koja je primala ili dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan ili raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača, koji se sastojao od najviše 2 lijeka (uključujući najmanje jedan potpuno aktivan lijek). Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 43 godine, 32% bolesnika bile su žene, 50% bolesnika nisu bili bijelci, 16% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 46% imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Svi su bolesnici na početku ispitivanja imali rezistenciju na najmanje dvije skupine antiretrovirotika, a 49% ispitanika imalo je rezistenciju na najmanje 3 skupine antiretrovirotika.

Ishodi nakon 48 tjedana (uključujući ishode prema ključnim kovarijatama s početka ispitivanja) za ispitivanje SAILING prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Odgovori u ispitivanju SAILING nakon 48 tjedana (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava, < 50 kopija/ml)

	Dolutegravir 50 mg jedanput na dan + osnovni režim liječenja N=354§	**RAL 400 mg dvaput na dan + osnovni režim liječenja N=361§**
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	71%	64%
Prilagođena razlika između liječenja‡	7,4% (95% CI: 0,7%; 14,2%)	
Izostanak virološkog odgovora	20%	28%
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema početnim kovarijatama		
Virusno opterećenje na početku liječenja (kopija/ml)		
≤ 50 000 kopija/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
> 50 000 kopija/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ na početku liječenja (stanice/mm^3)		
< 50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 do < 200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 do < 350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥ 350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Osnovni režim liječenja		
Rezultat za genotipsku osjetljivost* < 2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Rezultat za genotipsku osjetljivost* = 2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Primjena DRV u osnovnom režimu liječenja		
Bez primjene DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Primjena DRV s primarnim IP mutacijama	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Primjena DRV bez primarnih IP mutacija	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Spol		
muškarci	172/247 (70%)	156/238 (66%)
žene	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Rasa		
bijelci	133/178 (75%)	125/175 (71%)
afroameričko/afričko/drugo podrijetlo	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Dob (godine)		

< 50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥ 50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Podvrsta HIV virusa		
skupina B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
skupina C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
ostalo†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Srednje povećanje CD4+ T stanica (stanica/mm^3)	162	153

‡ Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.
§ 4 ispitanika nisu bila uključena u analizu djelotvornosti zbog integriteta podataka na jednome mjestu ispitivanja
*Rezultat za genotipsku osjetljivost (*Genotypic Susceptibility Score*, GSS) definiran je kao ukupan broj antiretrovirotika u osnovnom režimu liječenja na koje je ispitanikov izolat virusa bio osjetljiv na početku ispitivanja, što je utvrđeno na temelju testova genotipske rezistencije.
†Ostale podvrste uključivale su: složenu skupinu (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), sve ostale <10.

U ispitivanju SAILING je virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/m) u skupini koja je primala Tivicay (71%) nakon 48 tjedana bila statistički superiorna u odnosu na skupinu koja je primala raltegravir (64%) (p=0,03).

Neuspješan odgovor na liječenje uzrokovan rezistencijom integraze nastale uslijed liječenja zabilježen u statistički manjega broja ispitanika liječenih lijekom Tivicay (4/354, 1%) nego onih liječenih raltegravirom (17/361, 5%) (p=0,003) (za više informacija vidjeti dio „Rezistencija *in vivo*“ gore).

Bolesnici s neuspješnim odgovorom na prethodno liječenje koje je uključivalo inhibitor integraze (i rezistencija na skupinu inhibitora integraze)
U multicentričnom, otvorenom ispitivanju VIKING-3 (ING112574) s jednom skupinom, odrasli bolesnici s HIV-1 infekcijom koji su prethodno liječeni antiretroviroticima i imali virološki neuspjeh i dokaze trenutno ili ranije postojeće rezistencije na raltegravir i/ili elvitegravir, primali su Tivicay u dozi od 50 mg dvaput na dan, prvih 7 dana u kombinaciji s trenutnim neuspješnim osnovnim režimom liječenja, a od 8. dana nadalje s optimiziranom osnovnom antiretrovirusnom terapijom. U ispitivanje je uključeno 183 bolesnika, od kojih je pri probiru njih 133 imalo rezistenciju na inhibitore integraze, dok je ostalih 50 bolesnika imalo samo dokaze ranije postojeće rezistencije (ali ne i rezistenciju pri probiru). Raltegravir/elvitegravir je bio dio trenutnog neuspješnog režima liječenja u 98/183 bolesnika (u ostalih je bolesnika bio dio prethodnih neuspješnih terapija). Na početku je ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio 48 godina, 23% bolesnika bile su žene, 29% bolesnika nije bilo bijele rase, a 20% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C. Medijan vrijednosti CD4+ stanica na početku ispitivanja iznosio je 140 stanica/mm^3, medijan trajanja prethodne antiretrovirusne terapije iznosio je 14 godina, a 56% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Ispitanici su na početku ispitivanja imali rezistenciju na više skupina antiretrovirotika: 79% imalo je ≥ 2 značajne NRTI mutacije, 75% ≥ 1 značajne NNRTI mutacije, a 71% ≥ 2 značajne IP mutacije; 62% ispitanika imalo je virus koji nije bio R5.

Srednja vrijednost promjene HIV RNA nakon 8 dana u odnosu na početnu vrijednost (primarna mjera ishoda) iznosila je -1,4 $\log_{10}$ kopija/ml (95% CI -1,3 – -1,5 $\log_{10}$, p<0,001). Odgovor je bio povezan s putom INI mutacije na početku liječenja, kao što je prikazano u Tablici 9.

Tablica 9 Virološki odgovor (8. dan) nakon 7 dana funkcionalne monoterapije u bolesnika koji su primali RAL/EVG kao dio trenutnog neuspješnog režima, VIKING 3

Parametri na početku ispitivanja	**Dolutegravir 50 mg dvaput na dan N=88***		
	n	Srednja vrijednost (SD) HIV-1 RNA u plazmi log_{10} kopija/ml	Medijan
Dobivena skupina mutacija integraze na početku ispitivanja pri kontinuiranoj primjeni RAL/EVG			
Primarna mutacija osim Q148H/K/R[a]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundarna mutacija[b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 sekundarne mutacije[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Od 98 ispitanika koji su primali RAL/EVG kao dio trenutnog neuspješnog režima, njih 88 imalo je mjerljive primarne INI mutacije na početku liječenja te ishod za HIV-1 RNA u plazmi 8. dana dostupan za procjenu

[a] Uključujući primarne mutacije uzrokovane rezistencijom integraze: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

[b] Sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

U bolesnika u kojih na početku ispitivanja nije pronađena primarna mutacija (N=60) (tj. RAL/EVG nije bio dio trenutne neuspješne terapije) zabilježeno je smanjenje virusnog opterećenja za 1,63 log_{10} nakon 8 dana.

Nakon faze funkcionalne monoterapije, ispitanici su imali mogućnost reoptimizacije osnovnog režima liječenja, kad god je to bilo moguće. Ukupna stopa odgovora tijekom 24 tjedna liječenja, 69% (126/183), u načelu se održala do 48. tjedna u 116/183 (63%) bolesnika koji su imali razinu HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (ITT-E, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava). Nakon isključivanja bolesnika koji su prekinuli terapiju zbog nedjelotvornosti te bolesnika u kojih je došlo do značajnih odstupanja u protokolu (netočno doziranje dolutegravira, primjena zabranjenih lijekova), odnosno "populacije s virološkim ishodom", odgovarajuće stope odgovora iznosile su 75% (120/161, 24. tjedan) i 69% (111/160, 48. tjedan).

Odgovor je bio niži kada je mutacija Q148 bila prisutna na početku ispitivanja, osobito ako su uz nju bile prisutne i ≥ 2 sekundarne mutacije; Tablica 10. Rezultat ukupne osjetljivosti (engl. *overall susceptibility score*, OSS) na optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*, OBR) nije bio povezan s odgovorom nakon 24 tjedna niti s odgovorom nakon 48 tjedana.

Tablica 10 Odgovor prema rezistenciji na početku ispitivanja, populacija s virološkim ishodom u ispitivanju VIKING-3 (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava)

24. tjedan (N=161)						**48. tjedan (N=160)**
Dobivena skupina mutacija integraze	**OSS=0**	**OSS=1**	**OSS=2**	**OSS>2**	**Ukupno**	**Ukupno**
Bez primarne mutacije integraze[1]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primarna mutacija osim Q148H/K/R[2]	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundarna mutacija[3]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)

Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije[3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

[1] Prethodno postojeća ili fenotipska rezistencija samo na inhibitore integraze.
[2] N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: kombinirana genotipska i fenotipska rezistencija (neto ocjena na temelju testova Monogram Biosciences)

Prikupljeni podaci pokazali su da je u ispitivanju VIKING-3 medijan promjene broja CD4+ T stanica od početne vrijednosti iznosio 61 stanicu/mm^3 nakon 24 tjedna te 110 stanica/mm^3 nakon 48 tjedana.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju VIKING-4 (ING116529), 30 odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i koji su na probiru imali primarnu genotipsku rezistenciju na inhibitore integraze, randomizirano je za sedmodnevnu primjenu ili dolutegravira u dozi od 50 mg dvaput na dan ili placeba, u kombinaciji s trenutnim neuspješnim režimom liječenja; nakon toga je uslijedila otvorena faza u kojoj su svi ispitanici primali dolutegravir. Na početku liječenja, medijan dobi bolesnika iznosio je 49 godina, 20% ispitanika bile su žene, 58% ispitanika nisu bili bijelci, i 23% je istodobno imalo infekciju hepatitisom B i/ili C. Početni medijan CD+4 bio je 160 stanica/mm^3, medijan trajanja prethodne antiretrovirusne terapije (ART) bio je 13 godina, i 63% ispitanika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Na početku ispitivanja ispitanici su pokazali rezistenciju na više skupina antiretrovirusnih lijekova: 80% je imalo ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, i 67% ≥2 IP značajne mutacije; 83% imalo je virus koji nije bio R5. Šesnaest od 30 ispitanika (53%) imalo je virus s mutacijom Q148 na početku ispitivanja. Primarna mjera ishoda nakon 8 dana pokazala je da je dolutegravir u dozi od 50 mg dvaput na dan superioran u odnosu na placebo, uz prilagođenu srednju razliku između liječenja s obzirom na promjenu plazmatske koncentracije HIV-1 RNA od -1,2 $\log_{10}$ kopija/ml u odnosu na početnu vrijednost (95% CI -1,5 – -0,8 $\log_{10}$ kopija/ml, p<0,001). Odgovori nakon 8 dana u ovom placebom kontroliranom ispitivanju bili su potpuno u skladu s onima viđenima u ispitivanju VIKING-3 (koje nije bilo kontrolirano placebom), pa tako i prema kategorijama rezistencije integraze na početku ispitivanja. U 48. tjednu 12/30 (40%) ispitanika imalo je HIV-1 RNA <50 kopija/ml (ITT-E, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava (engl. *snapshot algorithm*)).

U združenoj analizi ispitivanja VIKING-3 i VIKING-4 (n=186, populacija s virološkim ishodom (VO)), udio ispitanika s HIV RNA <50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 123/186 (66%). Udio ispitanika s HIV RNA <50 kopija/ml bio je 96/126 (76%) za ispitanike bez Q148 mutacije, 22/41 (54%) za Q148+1 i 5/19 (26%) za Q148+≥2 sekundarne mutacije.

Pedijatrijska populacija

U 48-tjednom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II koje je u tijeku (P1093/ING112578) ocjenjuju se farmakokinetički parametri, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju primijenjenih jedanput na dan u sklopu kombiniranih terapijskih režima u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od ≥ 4 tjedna do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1, od kojih je većina prethodno već bila liječena.

Rezultati za djelotvornost (Tablica 11) uključuju sudionike koji su primali preporučene doze filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju, uz primjenu jedanput na dan.

Tablica 11 Antivirusna i imunološka aktivnost do 24. i 48. tjedna u pedijatrijskih bolesnika

	24. tjedan N=75		**48. tjedan N=66**	
	n/N	**% (95% CI)**	**n/N**	**% (95% CI)**
Udio sudionika s razinom HIV RNA < 50 kopija/ml[a, b]	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Udio sudionika s razinom HIV RNA < 400 kopija/ml[b]	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Medijan (n)	**(K1, K3)**	**Medijan (n)**	**(K1, K3)**
Promjena početnog broja CD4+ stanica (stanice/mm^3)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179, 665)
Promjena početnog postotka CD4+ stanica	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4, 11)

K1, K3= prvi odnosno treći kvartil.

[a] U ovoj su se analizi rezultati < 200 kopija/ml dobiveni testiranjem na HIV-1 RNA uz donju granicu detekcije od 200 kopija/ml cenzurirali na > 50 kopija/ml

[b] U analizama se koristio algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava

Među bolesnicima s virološkim neuspjehom, u njih 5/36 pojavila se supstitucija G118R, koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore integraze. Od tih pet ispitanika, njih 4 imala su sljedeće dodatne supstitucije povezane s integrazom: L74M, E138E/K, E92E/Q i T66I. Za četiri od 5 sudionika u kojih se pojavila supstitucija G118R bili su dostupni fenotipski podaci. U ta se četiri ispitanika FC (faktor promjene u odnosu na virus divljeg tipa) za dolutegravir kretao od 6 do 25.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tivicay u pedijatrijskih bolesnika s HIV infekcijom u dobi od 4 tjedna do manje od 6 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Nema dostupnih podataka o primjeni dolutegravira plus lamivudina kao dvojnog režima liječenja u pedijatrijskih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dolutegravira slična je u zdravih ispitanika i u onih s HIV infekcijom. Farmakokinetička varijabilnost dolutegravira je niska do umjerena. U ispitivanjima faze I u zdravih ispitanika, interindividualna vrijednost CVb% za AUC i C_{max} kretala se u rasponu od ~20 do 40%, a za $C\tau$ od 30 do 65% u svim ispitivanjima. Interindividualna farmakokinetička varijabilnost dolutegravira bila je veća u ispitanika s HIV infekcijom nego u zdravih ispitanika. Intraindividualna varijabilnost (CVw%) je niža od interindividualne varijabilnosti.

Filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju nemaju istu bioraspoloživost. Relativna bioraspoloživost tableta za oralnu suspenziju približno je 1,6 puta veća od one filmom obloženih tableta. Stoga će se dozom dolutegravira od 50 mg primijenjenom u obliku filmom obložene(ih) tablete(a) postići slična izloženost kao i dozom dolutegravira od 30 mg primijenjenom u obliku šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg. Slično tome, dozom dolutegravira od 40 mg primijenjenom u obliku četiri filmom obložene tablete od 10 mg postići će se izloženost usporediva s onom koja se postiže dozom dolutegravira od 25 mg primijenjenom u obliku pet tableta za oralnu suspenziju od 5 mg.

Apsorpcija

Dolutegravir se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu se medijan T_{max} postiže 1 do 3 sata nakon primjene doze u obliku filmom obložene tablete ili tablete za oralnu suspenziju.

Hrana je povećala opseg i smanjila brzinu apsorpcije dolutegravira. Bioraspoloživost filmom obloženih tableta dolutegravira ovisi o sadržaju obroka: obroci s niskim, umjerenim odnosno visokim

udjelom masnoća povećali su $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegravira za 33%, 41% odnosno 66%, C_{max} za 46%, 52% odnosno 67% te produljili T_{max} na 3, 4 odnosno 5 sati u odnosu na T_{max} od 2 sata zabilježen kod primjene lijeka natašte. Ta povećanja mogu bili klinički relevantna u slučaju rezistencije na određene skupine inhibitora integraze. Stoga se u bolesnika s HIV infekcijom i rezistencijom na skupinu inhibitora integraze preporučuje primjena lijeka Tivicay zajedno s hranom (vidjeti dio 4.2).

Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena.

Distribucija

Na temelju podataka *in vitro*, dolutegravir se u visokom stupnju (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije u bolesnika s HIV infekcijom kreće se u rasponu od 17 l do 20 l. Vezanje dolutegravira za proteine u plazmi neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim razinama albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Dolutegravir je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U 13 prethodno neliječenih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti IC_{50}).

Dolutegravir je pronađen u genitalijama žena i muškaraca. AUC u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6-10% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. AUC je u sjemenu iznosio 7%, a u rektalnome tkivu 17% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira glukuronidacijom putem UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A. Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u feces. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata putem žuči, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se u mokraću u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0% ukupne doze).

Interakcije s lijekovima

In vitro dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju (IC_{50} > 50 μM) enzima citokroma P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1 ili UGT2B7 niti prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ili MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju ovih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za glavne enzime ili prijenosnike (vidjeti dio 4.5).

In vitro, dolutegravir nije bio supstrat ljudskih prijenosnika OATP 1B1, OATP 1B3 ili OCT 1.

Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u bolesnika s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost farmakokinetike dolutegravira ovisi o dozi i formulaciji lijeka. Nakon peroralne primjene lijeka u obliku filmom obložene tablete dolutegravir je u načelu imao nelinearnu farmakokinetiku; izloženost u plazmi povećavala se manje nego proporcionalno dozi kada se ona povećala s 2 na 100 mg; međutim, povećanje izloženosti dolutegraviru čini se proporcionalnim dozi kod primjene filmom obloženih tableta u rasponu od 25 mg na 50 mg. Kod primjene filmom obloženih tableta u dozi od 50 mg dvaput na dan, izloženost tijekom 24 sata približno se udvostručila u odnosu na primjenu filmom obloženih tableta u dozi od 50 mg jedanput na dan.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U randomiziranom ispitivanju raspona doza u ispitanika s HIV-1 infekcijom liječenih monoterapijom dolutegravirom (ING111521) primijećeno je brzo i o dozi ovisno antivirusno djelovanje, uz srednje smanjenje HIV-1 RNA za 2,5 $\log_{10}$ nakon 11 dana primjene doze od 50 mg. Taj antivirusni odgovor održao se 3 do 4 dana nakon posljednje doze u skupini koja je primala filmom obložene tablete u dozi od 50 mg.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje, koje koristi združene podatke iz kliničkih ispitivanja u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze, sugerira da povišenje doze filmom obloženih tableta s 50 mg dvaput na dan na 100 mg dvaput na dan može povećati učinkovitost dolutegravira u bolesnika s rezistencijom na inhibitore integraze i ograničenim mogućnostima liječenja zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova. Bilo je predviđeno da će se udio bolesnika koji reagiraju na liječenje (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu povećati za oko 4-18% u ispitanika s Q148 + ≥2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.
Iako ovi simulirani rezultati nisu potvrđeni u kliničkim ispitivanjima, ova viša doza može se razmotriti u prisustvu Q148 + ≥2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I u bolesnika sa sveukupno ograničenim terapijskim mogućnostima zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova. Ne postoje klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti filmom obloženih tableta u dozi od 100 mg dvaput na dan. Istodobno liječenje atazanavirom izrazito povećava izloženost dolutegraviru i ne smije se uzimati u kombinaciji s tom višom dozom, jer sigurnost nastale izloženosti dolutegraviru nije utvrđena.

Posebne populacije bolesnika

Djeca
Farmakokinetika dolutegravira primijenjenog jedanput na dan u obliku filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od ≥ 4 tjedna do < 18 godina ocjenjuje se u dvama ispitivanjima koja su u tijeku (P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). U Tablici 12 sažeto se navode simulirani podaci o plazmatskoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene jedanput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine.

Tablica 12 Sažetak simuliranih podataka za farmakokinetičke parametre dolutegravira kod primjene jedanput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine među pedijatrijskim ispitanicima s HIV-1 infekcijom

Kategorija tjelesne težine (kg)	Formulacija dolutegravira[a]	Doza za primjenu jedanput na dan (mg)	Farmakokinetički parametar Geometrijska srednja vrijednost (90% CI)		
			C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} (µg*h/ml)	C_{24h} (ng/ml)
3 do < 6	TOS	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 do < 10[b]	TOS	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 do < 10[c]	TOS	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 do < 14	TOS	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 do < 20	TOS	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FOT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 do < 25	TOS	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FOT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 do < 30	FOT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 do < 35	FOT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥ 35	FOT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Cilj: geometrijska srednja vrijednost				**46 (37 - 134)**	**995 (697 - 2260)**

TOS = tableta za oralnu suspenziju
FOT = filmom obložena tableta
a. Bioraspoloživost dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju je ~ 1,6 puta veća od bioraspoloživosti dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta.
b. Dob < 6 mjeseci
c. Dob ≥ 6 mjeseci

U Tablici 13 sažeto se navode simulirani podaci o plazmatskoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže uz alternativni režim primjene dvaput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine. Za razliku od primjene jedanput na dan, simulirani podaci za alternativni režim primjene dvaput na dan nisu potvrđeni u kliničkim ispitivanjima.

Tablica 13 Sažetak simuliranih podataka za farmakokinetičke parametre dolutegravira kod alternativnog režima primjene dvaput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine među pedijatrijskim ispitanicima s HIV-1 infekcijom

Kategorija tjelesne težine (kg)	Formulacija dolutegravira[a]	Doza za primjenu dvaput na dan (mg)	Farmakokinetički parametar Geometrijska srednja vrijednost (90% CI)		
			C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-12h} (µg*h/ml)	C_{12h} (ng/ml)
6 do < 10[b]	TOS	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 do < 10[c]	TOS	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 do < 14	TOS	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 do < 20	TOS	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FOT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 do < 25	TOS	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FOT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 do < 30	TOS	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FOT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 do < 35	FOT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥ 35	FOT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

TOS = tableta za oralnu suspenziju
FOT = filmom obložena tableta
a. Bioraspoloživost dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju je ~ 1,6 puta veća od bioraspoloživosti dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta.
b. Dob < 6 mjeseci
c. Dob ≥ 6 mjeseci

Starije osobe
Populacijska farmakokinetička analiza dolutegravira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci o primjeni dolutegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije
Bubrežni klirens djelatne tvari u nepromijenjenu obliku je sporedan put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike jedne doze dolutegravira od 50 mg u obliku filmom obloženih tableta provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr < 30 ml/min), a rezultati su bili u skladu s rezultatima zdravih kontrolnih ispitanika. Izloženost dolutegraviru smanjila se za približno 40% u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Mehanizam koji uzrokuje smanjenje

izloženosti je nepoznat. Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ne smatra se potrebnim. Tivicay nije ispitivan u bolesnika na dijalizi.

Oštećenje jetrene funkcije
Dolutegravir se prvenstveno metabolizira i izlučuje kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg u obliku filmom obloženih tableta primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila podjednaka, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost nevezanom dolutegraviru bila 1,5 do 2 puta veća nego u zdravih ispitanika. Prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ne smatra se potrebnom. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka Tivicay nije ispitivan.

Polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove
Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove mijenjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj mjeri. U meta-analizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, ispitanici s UGT1A1 (n=7) genotipovima i slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32% niži klirens dolutegravira i 46% viši AUC u usporedbi s ispitanicima s genotipovima povezanima s normalnim metabolizmom putem UGT1A1 (n=41).

Spol
Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak spola na izloženost dolutegraviru.

Rasa
Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak rase na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegravira nakon peroralne primjene jedne doze u ispitanika japanskoga podrijetla čini se sličnom parametrima primijećenima u ispitanika sa zapada (SAD).

Istodobna infekcija hepatitisom B ili C
Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija virusom hepatitisa C nema klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru. Podaci o ispitanicima s istodobnom infekcijom hepatitisom B su malobrojni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dolutegravir nije bio mutagen niti klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijskim stanicama i kultiviranim stanicama sisavaca niti u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na glodavcima. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugotrajnim istraživanjima na miševima i štakorima.

Dolutegravir nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora pri dozama do 1000 mg/kg/dan, što je najveća ispitivana doza (izloženost 24 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir prolazi kroz posteljicu.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 27 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dana gestacije nije uzrokovala razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 0,40 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a). U kunića je toksičnost za majku (smanjen unos hrane, slabo izlučivanje/izostanak

fecesa/mokraće, suprimiran prirast tjelesne težine) primijećena pri primjeni doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,40 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

U ispitivanju toksičnosti u mladih životinja kod štakora, primjena dolutegravira u dozi od 75 mg/kg na dan uzrokovala je smrt kod dva mladunca prije prestanka sisanja. Tijekom liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja, srednja vrijednost prirasta tjelesne težine bila je smanjena u ovoj skupini, a to se smanjenje održalo tijekom cijelog ispitivanja kod ženki tijekom razdoblja nakon prestanka sisanja. Sistemska izloženost dolutegraviru pri toj dozi (na temelju AUC-a) bila je ~17 - 20 puta veća od izloženosti u ljudi kod preporučene pedijatrijske izloženosti. Nisu utvrđeni novi ciljni organi kod mladih životinja u usporedbi s odraslima. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, opažena je smanjena tjelesna težina mladunčadi u razvoju tijekom laktacije kod primjene doze toksične za majku (izloženost približno 27 puta veća od izloženosti u ljudi pri primjeni maksimalne preporučene doze u ljudi).

Učinak dugotrajnog svakodnevnog liječenja visokim dozama dolutegravira ocijenjen je u istraživanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (do 26 tjedana) i majmunima (do 38 tjedana). Primarni učinak dolutegravira bile su gastrointestinalna nepodnošljivost ili iritacija u štakora odnosno majmuna pri dozama koje su izazvale sistemsku izloženost približno 21 odnosno 0,82 puta veću od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Budući da se gastrointestinalna nepodnošljivost smatra posljedicom lokalne primjene djelatne tvari, doza sigurna za primjenu (engl. *safety cover*) može se na primjeren način izraziti u mg/kg ili mg/m^2. Gastrointestinalna nepodnošljivost u majmuna javljala se nakon primjene doza koje su bile 15 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/kg (određeno na temelju osobe tjelesne težine 50 kg) te 5 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/m^2 za kliničku dozu od 50 mg dvaput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172) (*za 25 mg i 50 mg tablete*)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete

5 godina

Tivicay 25 mg filmom obložene tablete

4 godine

Tivicay 50 mg filmom obložene tablete

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Tivicay 25 mg i 50 mg filmom obložene tablete

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima na navoj sigurnim za djecu i polietilenskom indukcijski zavarenom zaštitnom folijom. Boce sadrže 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete
Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 5 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete, promjera približno 6 mm, s utisnutom oznakom „SV H7S“ s jedne i „5“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tivicay je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od navršena 4 tjedna ili više i tjelesne težine od najmanje 3 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) .

4.2 Doziranje i način primjene

Tivicay moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 bez dokumentirane ili klinički suspektne rezistencije na skupinu inhibitora integraze
Preporučena doza dolutegravira je 30 mg (šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg) peroralno jedanput na dan.

Dolutegravir se u toj populaciji mora primjenjivati dvaput na dan ako se uzima istodobno s nekim lijekovima (npr. efavirenzom, nevirapinom, tipranavirom/ritonavirom ili rifampicinom). Molimo pogledajte dio 4.5.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze (dokumentiranom ili klinički suspektnom)
Preporučena doza dolutegravira je 30 mg (šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg) dvaput na dan.

U slučaju dokumentirane rezistencije koja uključuje Q148 + ≥2 sekundarne mutacije G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modeliranje upućuje da se može razmotriti povišenje doze u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja (manje od 2 aktivna lijeka) zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova (vidjeti dio 5.2).

Odluku o primjeni dolutegravira u tih bolesnika treba temeljiti po uzorku rezistencije integraze (vidjeti dio 5.1).

Adolescenti, djeca i dojenčad u dobi od 4 tjedna ili više i tjelesne težine od najmanje 3 kg

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 bez rezistencije na skupinu inhibitora integraze
Preporučena doza dolutegravira određuje se na temelju tjelesne težine i dobi (vidjeti Tablicu 1 i dio 5.2).

Tablica 1 Preporuke za doziranje tableta za oralnu suspenziju u pedijatrijskoj populaciji

Tjelesna težina (kg)	**Doza**
3 do manje od 6	5 mg jedanput na dan
6 do manje od 10 < 6 mjeseci ≥ 6 mjeseci	 10 mg jedanput na dan 15 mg jedanput na dan
10 do manje od 14	20 mg jedanput na dan
14 do manje od 20	25 mg jedanput na dan
20 ili više	30 mg jedanput na dan

Alternativno se, ako bolesniku to više odgovara, doza može podijeliti na dvije jednake doze, od kojih se jedna uzima ujutro, a druga navečer (vidjeti Tablicu 2 i dio 5.2).

Tablica 2 Preporuke za alternativno doziranje tableta za oralnu suspenziju u pedijatrijskoj populaciji

Tjelesna težina (kg)	**Doza**
3 do manje od 6	---
6 do manje od 10 < 6 mjeseci ≥ 6 mjeseci	 5 mg dvaput na dan 10 mg dvaput na dan
10 do manje od 14	10 mg dvaput na dan
14 do manje od 20	15 mg dvaput na dan
20 ili više	15 mg dvaput na dan

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 i rezistentni na skupinu inhibitora integraze
Nema dovoljno podataka za preporučivanje doze dolutegravira u adolescenata, djece i dojenčadi s rezistencijom na inhibitore integraze.

Filmom obložene tablete
Tivicay je dostupan u obliku tableta za oralnu suspenziju namijenjenih bolesnicima u dobi od 4 tjedna ili više i tjelesne težine od najmanje 3 kg ili bolesnicima za koje filmom obložene tablete nisu prikladne. Tivicay je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta namijenjenih bolesnicima u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg. Bolesnici mogu prijeći s tableta za oralnu suspenziju na filmom obložene tablete i obratno. Međutim, bioraspoloživost tableta za oralnu suspenziju i filmom obloženih tableta nije usporediva, pa te dvije formulacije nisu međusobno zamjenjive prema načelu miligram za miligram (vidjeti dio 5.2). Primjerice, za odrasle preporučena doza tableta za oralnu suspenziju iznosi 30 mg, a filmom obloženih tableta 50 mg. Bolesnici koji

prelaze s tableta za oralnu suspenziju na filmom obložene tablete i obratno trebaju se pridržavati preporuka za doziranje specifičnih za odabranu formulaciju.

Propuštene doze
Ako bolesnik propusti dozu lijeka Tivicay, treba je uzeti što je prije moguće, pod uvjetom da do sljedeće doze nije preostalo manje od 4 sata. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Starije osobe
Malobrojni su podaci o primjeni dolutegravira u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da je starijim bolesnicima potrebna različita doza nego mlađim odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim (CrCl < 30 ml/min, bolesnik nije na dijalizi) oštećenjem bubrežne funkcije. Nema dostupnih podataka o bolesnicima na dijalizi, iako se u toj populaciji ne očekuju razlike u farmakokinetici (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) pa se u tih bolesnika dolutegravir mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost dolutegravira u djece mlađe od 4 tjedna ili tjelesne težine manje od 3 kg nisu još ustanovljene. Nema dovoljno podataka za preporučivanje doze dolutegravira u adolescenata, djece i dojenčadi s rezistencijom na inhibitore integraze. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Tivicay se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, Tivicay je poželjno uzimati s hranom radi pospješivanja izloženosti (osobito u bolesnika s mutacijama Q148) (vidjeti dio 5.2). Tablete za oralnu suspenziju mogu se rastopiti u pitkoj vodi ili progutati cijele s pitkom vodom.

Količina vode u kojoj se tablete rastapaju ovisit će o broju propisanih tableta. Tablete se moraju potpuno rastopiti prije primjene. Međutim, ne smiju se žvakati, rezati niti drobiti. Bolesnik mora uzeti dozu lijeka unutar 30 minuta od pripreme. Ako je prošlo više od 30 minuta, treba izliti otopinu, isprati čašicu i pripremiti novu dozu. Detaljne upute za rastapanje tableta navedene su u uputi o lijeku (vidjeti „Upute za primjenu korak po korak“).

Ako se tablete uzimaju cijele, bolesnici ne smiju progutati više od jedne tablete odjednom, kako bi se smanjio rizik od gušenja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lijekovi uskih terapijskih širina koji su supstrati prijenosnika organskog kationa 2 (OCT2), što uključuje, ali nije ograničeno na fampridin (također poznat kao dalfampridin; vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Osobito važna rezistencija na skupinu inhibitora integraze

Pri donošenju odluke o primjeni dolutegravira u slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, u obzir treba uzeti činjenicu da je djelovanje dolutegravira značajno oslabljeno kod virusnih sojeva koji imaju mutaciju Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (vidjeti dio 5.1). Nije posve jasno u kojoj mjeri dolutegravir pruža dodatnu djelotvornost u slučaju takve rezistencije na skupinu inhibitora integraze (vidjeti dio 5.2).

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene dolutegravira prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, sustavnim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije. Primjena dolutegravira i drugih suspektnih lijekova mora se odmah prekinuti ako se pojave znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti (uključujući između ostaloga, težak osip ili osip praćen povišenim vrijednostima jetrenih enzima, vrućicu, opću malaksalost, umor, tupe bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, eozinofiliju, angioedem). Treba pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin. Odgađanje prekida liječenja dolutegravirom ili drugim suspektnim djelatnim tvarima nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati po život opasne alergijske reakcije.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije uobičajeno javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Značajni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Svaki upalni simptom treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

U nekih bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, u skladu sa sindromom imunološke rekonstitucije, primijećena su povišenja biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja dolutegravirom. U bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C preporučuje se praćenje biokemijskih parametara jetre. Kada se terapija utemeljena na dolutegraviru započinje u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B, osobitu pozornost treba posvetiti uvođenju ili održavanju djelotvorne terapije za hepatitis B (sukladno smjernicama za liječenje) (vidjeti dio 4.8).

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da liječenje dolutegravirom ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Interakcije s drugim lijekovima

U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze potrebno je izbjegavati čimbenike koji smanjuju izloženost dolutegraviru. To uključuje istodobnu primjenu lijekova koji smanjuju izloženost dolutegraviru (npr. antacid koji sadrži magnezij/aluminij, nadomjesci željeza i kalcija, multivitaminski pripravci i inducirajući lijekovi, etravirin (bez pojačanih inhibitora proteaze), tipranavir/ritonavir, rifampicin, gospina trava i određeni antiepileptici) (vidjeti dio 4.5).

Kad se uzimaju s hranom, Tivicay i nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu se uzeti istodobno. Ako se Tivicay primjenjuje natašte, preporučuje se nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij uzeti 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay (vidjeti dio 4.5).

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, stoga je važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se istodobno primjenjuje s dolutegravirom. Ova kombinacija može povisiti rizik pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stupanj 3a, klirens kreatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) te se preporučuje oprezni pristup. Mora se razmotriti smanjenje doze metformina.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, bifosfonate, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete tupe bolove i probadanja u zglobovima, zglobnu zakočenost ili teškoće pri kretnjama.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do porasta tjelesne težine te vrijednosti lipida i glukoze u krvi. Takve bi promjene dijelom mogle biti povezane s kontrolom bolesti i načinom života. Za lipide i tjelesnu težinu su u nekim slučajevima pronađeni dokazi koji govore u prilog tome da se radi o učinku terapije. Za praćenje vrijednosti lipida i glukoze u krvi liječnike se upućuje da slijede ustaljene smjernice za liječenje HIV infekcije. Poremećaje lipida treba zbrinuti u skladu s kliničkom potrebom.

Lamivudin i dolutegravir

Dvojni režim liječenja filmom obloženim tabletama dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan i lamivudinom u dozi od 300 mg jedanput na dan ispitivao se u dvama velikim randomiziranim i slijepim ispitivanjima, GEMINI 1 i GEMINI 2 (vidjeti dio 5.1). Taj je režim prikladan samo za liječenje infekcije virusom HIV-1 kada ne postoji potvrđena ni suspektna rezistencija na skupinu inhibitora integraze ili na lamivudin.

Pomoćne tvari

Tivicay sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira

U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, potrebno je izbjegavati sve čimbenike koji smanjuju izloženost dolutegraviru.

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom posredstvom UGT1A1. Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp i BCRP; stoga lijekovi koji induciraju navedene enzime mogu smanjiti koncentracije dolutegravira u plazmi i tako oslabiti terapijski učinak dolutegravira (vidjeti Tablicu 3). Istodobna primjena dolutegravira i drugih lijekova koji inhibiraju spomenute enzime može povećati koncentracije dolutegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 3).

Određeni antacidi smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti Tablicu 3).

Učinak dolutegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

In vivo dolutegravir nije imao učinak na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati bilo kojeg od glavnih enzima ili prijenosnika, kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti dio 5.2).

Dolutegravir je *in vitro* inhibirao bubrežni prijenosnik organskih kationa 2 (OCT2) i prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1. *In vivo* je u bolesnika primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prijenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10-14%. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti Tablicu 3).

In vitro je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike za unos tvari te prijenosnike organskih aniona OAT1 i OAT3. Budući da dolutegravir ne utječe *in vivo* na farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT prijenosnike, nije vjerojatna inhibicija OAT1 *in vivo*. Inhibicija OAT3 nije ispitivana *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

Potvrđene i teorijske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i lijekovima koji nisu antiretrovirotici navedene su u Tablici 3.

Tablica interakcija
Interakcije između dolutegravira i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 3 (povećanje je označeno kao "↑", smanjenje kao "↓", stanje bez promjene kao "↔", površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme kao "AUC", maksimalna zabilježena koncentracija kao "C_{max}", a koncentracija na kraju intervala doziranja kao "Cτ").

Tablica 3 Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi po terapijskim područjima	**Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)**	**Preporuke za istodobnu primjenu**
Antivirotici za HIV-1		
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% etravirin ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjuje koncentraciju dolutegravira u plazmi. Preporučenu dozu dolutegravira za odrasle treba uzimati dvaput na dan kad se primjenjuje istodobno s etravirinom bez pojačanih inhibitora proteaze. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Dolutegravir se ne smije primjenjivati s etravirinom ako se istodobno ne primjenjuju atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ili lopinavir/ritonavir u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze (vidjeti nastavak tablice).

lopinavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
darunavir/ritonavir + etravirin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
efavirenz	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% efavirenz ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučenu dozu dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s efavirenzom treba uzimati dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju efavirenz (vidjeti dio 4.4).
nevirapin	dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome kod primjene efavirenza)	Preporučenu dozu dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s nevirapinom treba uzimati dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju nevirapin (vidjeti dio 4.4).
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% rilpivirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% tenofovir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori proteaze		

atazanavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% atazanavir ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu. Tivicay se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 30 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom (vidjeti dio 5.2) zbog nedostatnih podataka.
atazanavir /ritonavir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% atazanavir ↔ ritonavir ↔ (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu. Tivicay se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 30 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom (vidjeti dio 5.2) zbog nedostatnih podataka.
tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučenu dozu dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s tipranavirom/ritonavirom treba uzimati dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, nije potrebno prilagođavati dozu. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, treba razmotriti druge kombinacije koje ne uključuju fosamprenavir/ritonavir.
darunavir/ritonavir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir/ritonavir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ostali antivirotici		
daklatazvir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% daklatazvir ↔	Daklatazvir nije promijenio koncentraciju dolutegravira u plazmi u klinički relevatnoj mjeri. Dolutegravir nije promijenio koncentraciju daklatazvira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ostali lijekovi		
Blokatori kalijevih kanala		

fampridin (također poznat i kao dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina s dolutegravirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antikonvulzivi		
karbamazepin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Preporučenu dozu dolutegravira u odraslih treba uzimati dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s karbamazepinom. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće, bolesnicima rezistentnima na inhibitore integraze umjesto karbamazepina potrebno je primijeniti zamjenski lijek.
okskarbazepin fenitoin fenobarbital	dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Preporučenu dozu dolutegravira u odraslih treba uzimati dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s navedenim metaboličkim induktorima. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće, potrebno je primijeniti zamjenske kombinacije koje ne uključuju navedene metaboličke induktore u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze.
Azolni antifungici		
ketokonazol flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	dolutegravir ↔ (interakcija nije ispitivana)	Nije potrebno prilagođavati dozu. S obzirom na podatke o drugim inhibitorima CYP3A4, ne očekuje se značajno povećanje.
Biljni lijekovi		
gospina trava	dolutegravir ↓ (interakcija nije ispitivana; očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Preporučenu dozu dolutegravira u odraslih treba uzimati dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s gospinom travom. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. Kad je to moguće potrebno je primijeniti zamjenske kombinacije koje ne uključuju gospinu travu u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze.
Antacidi i dodaci prehrani		

antacid koji sadrži magnezij/aluminij	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Antacid koji sadrži magnezij/aluminij treba uzeti sa značajnim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu dolutegravira (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja dolutegravira).
nadomjesci kalcija (kad se uzimaju natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	- Kad se uzimaju s hranom, Tivicay i nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu se uzeti istodobno. - Ako se Tivicay primjenjuje natašte, takve nadomjeske treba uzeti najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay. Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru opažena su kad su se dolutegravir i ti nadomjesci uzimali natašte. Kod uzimanja s hranom, na promjene izloženosti dolutegraviru nakon njegova uzimanja zajedno s nadomjescima kalcija ili željeza utjecao je učinak hrane, što je dovelo do izloženosti slične onoj koja se postže primjenom dolutegravira natašte.
nadomjesci željeza (kad se uzimaju natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
multivitaminski pripravci (koji sadrže kalcij, željezo i magnezij) (kad se uzimaju natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
Kortikosteroidi		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antidijabetici		
metformin	metformin ↑ Kad se primjenjuje istodobno s filmom obloženim tabletama dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan: metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Kad se primjenjuje istodobno s filmom obloženim tabletama dolutegravira u dozi od 50 mg dvaput na dan: metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mora se razmotriti prilagodba doze metformina kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom, zbog povišenog rizika pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uslijed povišene koncentracije metformina (vidjeti dio 4.4).
Antimikobakterici		

rifampicin	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓72% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Ako ne postoji rezistencija na skupinu inhibitora integraze, preporučenu dozu dolutegravira u odraslih treba uzimati dvaput na dan. U pedijatrijskih bolesnika dnevna doza temeljena na tjelesnoj težini koja se inače primjenjuje jednom dnevno treba se primijeniti dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) i norelgestromin (NGMN)	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir nije utjecao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) niti progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri njihovoj istodobnoj primjeni s dolutegravirom.
Analgetici		
metadon	dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednoga od ovih dvaju lijekova.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tivicay se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ukazuju da djelatna tvar ne uzrokuje malformacije i da nema feto/neonatalni toksični učinak.

Dva velika ispitivanja u kojima su se pratili ishodi poroda (više od 14 000 ishoda trudnoća) provedena u Bocvani (ispitivanje Tsepamo) i Esvatiniju, kao i drugi izvori, ne ukazuju na povećan rizik od defekata neuralne cijevi nakon izlaganja dolutegraviru.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji kreće se u rasponu od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 – 0,1%).

Podaci iz ispitivanja Tsepamo pokazuju da nema značajne razlike u prevalenciji defekata neuralne cijevi (0,11%) između dojenčadi čije su majke u vrijeme začeća uzimale dolutegravir (više od 9400 izloženih trudnoća) i one čije su majke tijekom začeća uzimale antiretrovirusne režime koji nisu uključivali dolutegravir (0,11%) ili one čije majke nisu bile zaražene HIV-om (0,07%).

Podaci iz ispitivanja u Esvatiniju pokazuju istu prevalenciju defekata neuralne cijevi (0,08%) u dojenčadi čije su majke u vrijeme začeća uzimale dolutegravir (više od 4800 izloženih trudnoća) i dojenčadi čije majke nisu bile zaražene HIV-om (0,08%).

Analizirani podaci o više od 1000 trudnoća u kojima se u prvom tromjesečju provodilo liječenje dolutegravirom iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u odnosu na njihovu osnovnu stopu ili stopu u žena zaraženih HIV-om.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja nisu primijećeni štetni razvojni ishodi, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti dio 5.3).

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpci fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno podataka o učinku dolutegravira na novorođenčad/dojenčad.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira na plodnost muškaraca ili žena. Istraživanja na životinjama nisu pokazala da dolutegravir utječe na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti da je tijekom liječenja dolutegravirom prijavljena omaglica. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava dolutegravira.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najteža nuspojava, primijećena u samo jednog bolesnika, bila je reakcija preosjetljivosti, koja je uključivala osip i teške jetrene nuspojave (vidjeti dio 4.4). Najčešće nuspojave povezane s liječenjem bile su mučnina (13%), proljev (18%) i glavobolja (13%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s liječenjem dolutegravirom navedene su prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave

Poremećaj krvi i limfnog sustava	nepoznato	sideroblastična anemija[1]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
	manje često	sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti dio 4.4)[2]
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica
	često	neuobičajeni snovi
	često	depresija
	često	anksioznost
	manje često	napadaj panike
	manje često	suicidalne ideje*, pokušaj suicida* *osobito u bolesnika s već postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolesti
	rijetko	izvršen suicid* *osobito u bolesnika s već postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolesti
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
	vrlo često	proljev
	često	povraćanje
	često	flatulencija
	često	bol u gornjem dijelu abdomena
	često	bol u abdomenu
	često	nelagoda u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST)
	manje često	hepatitis
	rijetko	akutno zatajenje jetre, povišene vrijednosti bilirubina[3]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	često	svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija
	manje često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
Pretrage		
	često	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine

[1]kod primjene terapijskih režima koji sadrže dolutegravir prijavljena je reverzibilna sideroblastična anemija. Doprinos dolutegravira u tim slučajevima nije razjašnjen.
[2]vidjeti u nastavku, u dijelu „Opis odabranih nuspojava“.
[3]u kombinaciji s povišenim vrijednostima transaminaza.

Opis odabranih nuspojava

Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara
Povećanje koncentracije kreatinina u serumu nastupilo je u prvome tjednu liječenja dolutegravirom, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 48. tjedna. Nakon 48 tjedana liječenja primijećena je srednja promjena od 9,96 μmol/l u odnosu na početnu vrijednost. Povećanja vrijednosti kreatinina bila su usporediva kod primjene različitih osnovnih režima liječenja. Spomenute promjene ne smatraju se klinički značajnima jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije.

Istodobna infekcija hepatitisom B ili C
U ispitivanja faze III mogli su biti uključeni bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, pod uvjetom da im nalazi pretraga biokemijskih parametara jetre na početku ispitivanja nisu bili više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je sigurnosni profil u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C bio sličan onomu primijećenom u bolesnika koji nisu imali istodobnu infekciju hepatitisom B ili C, premda su u svim liječenim skupinama stope odstupanja u vrijednostima AST-a i ALT-a bile nešto više u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C. Na početku liječenja dolutegravirom, u nekih ispitanika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C primijećene su povišene vrijednosti biokemijskih parametara jetre sukladne sindromu imunološke rekonstitucije, osobito u onih bolesnika u kojih je prekinuto liječenje protiv hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije
U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihove pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri
Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do porasta tjelesne težine te vrijednosti lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

S obzirom na dostupne podatke iz ispitivanja P1093 (ING112578) i ODYSSEY (201296), koja se trenutno provode u 172 dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 tjedna ili više do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 3 kg) liječenih preporučenim dozama tableta za oralnu suspenziju ili filmom obloženih tableta jedanput na dan, nisu primijećene dodatne vrste nuspojava u odnosu na one primijećene u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Trenutno iskustvo s predoziranjem dolutegravirom je ograničeno.

Ograničeno iskustvo s primjenom jednokratnih visokih doza (najviše 250 mg filmom obloženih tableta u zdravih ispitanika) nije ukazalo na specifične simptome ni znakove, osim onih navedenih među nuspojavama.

Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za trovanja, ako on postoji. Nema specifičnog liječenja za predoziranje dolutegravirom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor. Budući da se dolutegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirotici za sistemsku primjenu, ostali antivirotici, ATK oznaka: J05AJ03

Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi
IC_{50} za dolutegravir u različitim laboratorijskim sojevima na mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, a na MT-4 stanicama kretao se u rasponu od 0,7-2 nM. Slične vrijednosti IC_{50} primijećene su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz skupina A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost IC_{50} iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02-2,14). Srednja vrijednost IC_{50} za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09-0,61).

Antivirusno djelovanje u kombinaciji s drugim antiviroticima
Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene dolutegravira i drugih ispitivanih antiretrovirotika: stavudina, abakavira, efavirenza, nevirapina, lopinavira, amprenavira, enfuvirtida, maraviroka i raltegravira. Osim toga, nisu primijećeni antagonistički učinci kod primjene dolutegravira i adefovira, a ribavirin nije vidno utjecao na djelovanje dolutegravira.

Utjecaj ljudskog seruma
U 100%-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene ekspresije proteina iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost IC_{90} prilagođenu za proteine od 0,064 μg/ml.

Rezistencija

Rezistencija in vitro

Za ispitivanje razvoja rezistencije *in vitro* koristi se metoda serijske pasaže. Pri korištenju laboratorijskog soja HIV-1 IIIB za vrijeme pasaže tijekom 112 dana, odabrane mutacije pojavljivale su se polako, sa supstitucijama na položajima S153Y i F, što je za posljedicu imalo maksimalnu promjenu (engl. *fold change*, FC) u osjetljivosti od 4 (raspon: 2-4). Spomenute mutacije nisu izdvojene u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali dolutegravir. Kada se koristio soj NL432, izdvojene su mutacije E92Q (FC 3) i G193E (također FC 3). Mutacija E92Q izdvojena je u bolesnika s već postojećom rezistencijom na raltegravir koji su liječeni dolutegravirom (navodi se kao sekundarna mutacija za dolutegravir).

U daljnjim selekcijskim pokusima na kliničkim izolatima podvrste B, mutacija R263K primijećena je kod svih pet izolata (od 20. tjedna nadalje). U izolatima podvrste C (n=2) i A/G (n=2), supstitucija R263 na integrazi izdvojena je u jednome izolatu, a supstitucija G118R u dvama izolatima. U kliničkom je programu mutacija R263K prijavljena u dva bolesnika s podvrstama B i C koji su prethodno primali antiretrovirotike, ali ne i inhibitore integraze, no ona nije utjecala na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Mutacija G118R smanjuje osjetljivost izolata s ciljanom mutagenezom (engl. *site directed mutants*) na dolutegravir (FC 10), ali nije pronađena u bolesnika koji su primali dolutegravir u programu ispitivanja faze III.

Kao pojedinačne mutacije, primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) ne utječu na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Kada se u pokusima na

izolatima s ciljanom mutagenezom primarnim mutacijama dodaju mutacije navedene kao sekundarne mutacije povezane s inhibitorima integraze (raltegravirom/elvitegravirom), osjetljivost na dolutegravir ostaje nepromijenjena (FC < 2 u odnosu na virus divljeg tipa), osim u slučaju mutacija Q148, gdje je u kombinacijama s određenim sekundarnim mutacijama zabilježen FC od 5-10 ili više. Učinak mutacija Q148 (H/R/K) potvrđen je i u pokusima pasaže na izolatima s ciljanom mutagenezom. U serijskoj pasaži sa sojem NL432, koja je započela s izolatima s ciljanom mutagenezom i mutacijom N155H ili E92Q, nije primijećena daljnja selekcija rezistencije (FC od približno 1 ostao je nepromijenjen). Nasuprot tome, ako je pasaža započela s mutantima koji su imali mutaciju Q148H (FC 1), primijećen je niz sekundarnih mutacija i posljedičan porast vrijednosti FC na >10.

Klinički značajna fenotipska krajnja vrijednost (FC u odnosu na virus divljeg tipa) nije utvrđena; genotipska rezistencija bila je bolji pretkazatelj ishoda.

Osjetljivost na dolutegravir analizirana je u 705 izolata rezistentnih na raltegravir prikupljenih u bolesnika koji su prethodno primali raltegravir. FC vrijednost dolutegravira iznosila je 10 ili manje u 94% od 705 kliničkih izolata.

Rezistencija in vivo
U prethodno neliječenih bolesnika koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI), nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja (n=1118, praćenje 48-96 tjedana). U prethodno neliječenih bolesnika koji su u sklopu ispitivanja iz programa GEMINI primali dolutegravir + lamivudin tijekom 144 tjedna (n=716) nije opažen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ni na skupinu NRTI-ja.

U bolesnika koji su neuspješno odgovorili na prethodne terapije, ali nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze (ispitivanje SAILING), supstitucije uzrokovane inhibitorom integraze primijećene su u 4/354 bolesnika (praćenje od 48 tjedana) liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača. Od ta četiri ispitanika, dva su imala jedinstvenu supstituciju R263K na integrazi uz maksimalni FC od 1,93, jedan je imao polimorfnu supstituciju V151V/I na integrazi uz maksimalni FC od 0,92, a jedan je ispitanik imao otprije postojeće mutacije integraze te se pretpostavlja da je prethodno primao inhibitore integraze ili da je prijenosom bio zaražen virusom rezistentnim na inhibitore integraze. Mutacija R263K također je bila izdvojena *in vitro* (vidjeti gore).

Među bolesnicima s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze (ispitivanje VIKING-3), sljedeće su mutacije izdvojene u 32 bolesnika s protokolom definiranim virološkim neuspjehom (PDVN) do 24. tjedna te uparenim genotipovima (svi su bili liječeni filmom obloženim tabletama dolutegravira u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s optimiziranim osnovnim režimom liječenja): 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) te N155H (n=1) i E157E/Q (n=1). Rezistencija na inhibitore integraze uzrokovana liječenjem obično se javljala u bolesnika s mutacijom Q148 u anamnezi (na početku liječenja ili u prošlosti). Dodatnih pet ispitanika doživjelo je PDVN između 24. i 48. tjedna, a 2 od tih 5 ispitanika imala su mutacije uzrokovane liječenjem. Primijećene mutacije uzrokovane liječenjem ili kombinacije mutacija bile su L74I (n=1), N155H (n=2).

U ispitivanju VIKING-4 istraživao se dolutegravir (uz optimiziranu osnovnu terapiju) u ispitanika s primarnom genotipskom rezistencijom na inhibitore integraze (INI) kod probira u 30 ispitanika. Primijećene mutacije uzrokovane liječenjem bile su u skladu s onima primijećenim u ispitivanju VIKING-3.

U pedijatrijskih bolesnika koji nisu odgovorili na prethodne terapije, ali prethodno nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze, supstitucija G118R, koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore integraze, primijećena je u 5/159 bolesnika liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim terapijskim režimom prema izboru ispitivača. Od tih su pet ispitanika njih 4 imala sljedeće dodatne supstitucije povezane s integrazom: L74M, E138E/K, E92E/Q i T66I. Za

četiri od 5 sudionika u kojih se pojavila supstitucija G118R bili su dostupni fenotipski podaci. U ta se četiri ispitanika FC (faktor promjene u odnosu na virus divljeg tipa) za dolutegravir kretao od 6 do 25.

Učinci na elektrokardiogram

Nisu primijećeni značajni učinci na QTc interval pri primjeni doza približno trostruko većih od kliničkih doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici koji prethodno nisu liječeni
Djelotvornost dolutegravira u bolesnika s HIV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni temelji se na analizi podataka prikupljenih tijekom 96 tjedana u dvama randomiziranim, međunarodnim, dvostruko slijepim aktivno kontroliranim ispitivanjima SPRING-2 (ING113086) i SINGLE (ING114467). Podupiru ih i podaci prikupljeni tijekom 96 tjedana u otvorenom, randomiziranom i aktivno kontroliranom ispitivanju FLAMINGO (ING114915) i dodatni podaci iz otvorene faze ispitivanja SINGLE do 144. tjedna. Djelotvornost dolutegravira u kombinaciji s lamivudinom u odraslih bolesnika podupiru 144-tjedni podaci iz dvaju identičnih 148-tjednih, randomiziranih, multicentričnih, dvostruko slijepih ispitivanja neinferiornosti pod nazivom GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543).

U ispitivanju SPRING-2 822 odrasle osobe su randomizirane u skupinu koja je primila najmanje jednu dozu filmom obloženih tableta dolutegravira od 50 mg jedanput na dan ili raltegravir (RAL) u dozi od 400 mg dvaput na dan; oba lijeka su se primjenjivala uz ABC/3TC ili TDF/FTC. Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 36 godina, 14% bolesnika bile su žene, 15% bolesnika nisu bili bijelci, 11% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 2% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

U ispitivanju SINGLE 833 ispitanika randomizirano je u skupinu koja je primila najmanje jednu dozu filmom obloženih tableta dolutegravira od 50 mg jedanput na dan u kombinaciji s fiksnom dozom abakavira-lamivudina (dolutegravir + ABC/3TC) ili fiksnu dozu efavirenza-tenofovira-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 35 godina, 16% bolesnika bile su žene, 32% bolesnika nisu bili bijelci, 7% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom C, a 4% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

Primarna mjera ishoda i ostali ishodi nakon 48 tjedana (uključujući ishode prema ključnim kovarijatama s početka ispitivanja) za ispitivanja SPRING-2 i SINGLE prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5 Odgovori u ispitivanjima SPRING-2 i SINGLE nakon 48 tjedana (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*], < 50 kopija/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI N=411	**RAL 400 mg dvaput na dan + 2 NRTI N=411**	**Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jedanput na dan N=414**	**EFV/TDF/FTC jedanput na dan N=419**
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	88%	85%	88%	81%
Razlika između liječenja*	2,5% (95% CI: -2,2%; 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
Izostanak virološkog odgovora†	5%	8%	5%	6%
Virusno opterećenje na početku liječenja (kopija/ml)				
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema početnim kovarijatama				
≤100 000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100 000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+ na početku liječenja (stanice/mm^3)				
< 200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 do <350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Osnovno liječenje NRTI-jem				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
Spol				
muškarci	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
žene	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Rasa				
bijelci	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
afroameričko/afričko/drugo podrijetlo	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Dob (godine)				
< 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%)
Medijan promjene CD4 stanica od početne vrijednosti	230	230	246‡	187‡

* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.
† Uključuje ispitanike koji su prije 48. tjedna prešli s osnovnog režima liječenja na novu skupinu lijekova ili su promijenili osnovni režim liječenja jer nije bio dopušten prema protokolu ili nije bio dovoljno djelotvoran (samo u ispitivanju SPRING-2), ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s ≥ 50 kopija unutar 48 tjedana.
‡ Prilagođena srednja razlika između liječenja bila je statistički značajna (p<0,001)

U 48. tjednu dolutegravir je bio neinferioran u odnosu na raltegravir u ispitivanju SPRING-2, dok je u ispitivanju SINGLE kombinacija dolutegravir + ABC/3TC bila superiorna u odnosu na

efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), kao što je prikazano u Tablici 5 gore. U ispitivanju SINGLE, medijan vremena do virusne supresije bio je kraći u bolesnika liječenih dolutegravirom (28 naspram 84 dana [p<0,0001; analiza je bila unaprijed određena i prilagođena za multiplicitet]).

Rezultati u 96. tjednu bili su u skladu s onima viđenima u 48. tjednu. U ispitivanju SPRING-2, dolutegravir je i dalje bio neinferioran u odnosu na raltegravir (virusna supresija postignuta je u 81% naspram 76% bolesnika), uz medijan promjene broja CD4 stanica od 276 stanica/mm^3 (dolutegravir) naspram 264 stanica/mm^3 (raltegravir). U ispitivanju SINGLE, kombinacija dolutegravir + ABC/3TC i dalje je bila superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC (virusna supresija postignuta je u 80% naspram 72% bolesnika), uz razliku između liječenja od 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 i s prilagođenom srednjom promjenom broja CD4 stanica od 325 stanica/mm^3 (dolutegravir + ABC/3TC) naspram 281 stanice/mm^3 (EFV/TDF/FTC). U 144. tjednu otvorene faze ispitivanja SINGLE, virološka supresija bila je održana, dolutegravir + ABC/3TC skupina (71%) bila je superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC skupinu (63%), razlika između liječenja bila je 8,3% (2,0; 14,6).

U otvorenom, randomiziranom i aktivno kontroliranom ispitivanju FLAMINGO (ING114915), 484 odrasle osobe s HIV-1 infekcijom koje prethodno nisu bile liječene antiretrovirusnim lijekovima primile su jednu dozu filmom obloženih tableta dolutegravira od 50 mg jedanput na dan (n=242) ili darunavir/ritonavir (DVR/r) u dozi od 800 mg/100 mg jedanput na dan (n=242); oba su se režima primjenjivala uz ABC/3TC ili TDF/FTC. Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 34 godine, 15% bile su žene, 28% bolesnika nisu bili bijelci, 10% ih je imalo istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 3% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine. U 48. tjednu je virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) postignuta u skupini liječenoj dolutegravirom (90%) bila superiorna u odnosu na onu postignutu u skupini liječenoj kombinacijom DRV/r (83%). Prilagođena razlika u udjelu uz 95% CI iznosila je 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. U 96. tjednu, virološka supresija u dolutegravir skupini (80%) bila je superiorna u odnosu na DRV/r skupinu (68 %) (prilagođena razlika između liječenja [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]).

U dvama identičnim, 148-tjednim, randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543), 1433 odrasla ispitanika s HIV-1 infekcijom i prethodno neliječena antiretroviroticima randomizirana su za primanje dvojnog režima liječenja filmom obloženim tabletama dolutegravira u dozi od 50 mg plus lamivudinom u dozi od 300 mg jedanput na dan ili trojnog režima liječenja koji je obuhvaćao filmom obložene tablete dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan plus fiksnu dozu kombinacije TDF/FTC. U ispitivanje su bili uključeni ispitanici koji su pri probiru imali vrijednost HIV-1 RNA u plazmi od 1000 kopija/ml do ≤ 500 000 kopija/ml. Na temelju analize objedinjenih podataka, na početku je ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio 33 godine, 15% ispitanika bile su žene, 31% ispitanika nisu bili bijelci, 6% ih je imalo istodobnu infekciju hepatitisom C, a 9% ispitanika imalo je HIV infekciju stadija 3 prema CDC klasifikaciji. Približno trećina bolesnika bila je zaražena HIV-om koji nije bio podvrste B. Navedene su značajke bile slične u svim liječenim skupinama. U 48. tjednu virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u skupini koja je primala dolutegravir plus lamivudin bila je neinferiorna onoj u skupini koja je primala dolutegravir plus TDF/FTC, kao što je prikazano u Tablici 6. Rezultati analize objedinjenih podataka odgovarali su onima iz pojedinačnih ispitivanja, kod kojih je postignuta primarna mjera ishoda (razlika u udjelu bolesnika kojima je u 48. tjednu vrijednost HIV-1 RNA u plazmi iznosila < 50 kopija/ml na temelju algoritma za globalnu snimku distribuiranog sustava). Prilagođena razlika iznosila je -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) za GEMINI-1 i -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) za GEMINI-2, uz unaprijed specificiranu graničnu vrijednost neinferiornosti od 10%.

Tablica 6 Odgovori (< 50 kopija/ml, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava) u ispitivanjima GEMINI 1 + 2 (objedinjeni podaci u 48. tjednu).

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	**Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)**
Svi bolesnici	655/716 (91)	669/717 (93)
	prilagođena razlika -1,7% (95% CI: -4,4; 1,1) [a]	
Prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNA		
≤ 100 000 kopija/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopija/ml	129/140 (92)	138/153(90)
Prema broju CD4+ stanica		
≤ 200 stanica/mm^3	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 stanica/mm^3	605/653 (93)	618/662 (93)
Prema podvrsti virusa HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Drugo	231/249 (93)	217/229 (95)
Ponovni porast virusnog opterećenja do 48. tjedna[b]	6 (<1)	4 (<1)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna, stanica/mm^3	224	217

[a] Prilagođeno za početne faktore stratifikacije: vrijednost HIV-1 RNA u plazmi (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) i broj CD4+ stanica (≤ 200 stanica/mm^3 naspram > 200 stanica/mm^3).

[b] Potvrđene razine HIV-1 RNA u plazmi od ≥ 200 kopija/ml nakon prethodne potvrđene supresije na < 200 kopija/ml.

Nakon 96 tjedana i 144 tjedna u ispitivanjima iz programa GEMINI donja granica intervala pouzdanosti od 95% za prilagođenu razliku između liječenja u vidu udjela ispitanika s razinom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snikmu distribuiranog sustava) bila je veća od granične vrijednosti za neinferiornost od -10% i za pojedinačna ispitivanja i za analizu objedinjenih podataka, vidjeti Tablicu 7.

Tablica 7 Virološki ishodi (*snapshot* algoritam) u ispitivanjima GEMINI 1 + 2 (objedinjeni podaci za 96. i 144. tjedan)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	96. tjedan		144. tjedan	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	86%	90%	82%	84%
Razlika između liječenja† (intervali pouzdanosti od 95%)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Izostanak virološkog odgovora	3%	2%	3%	3%
Razlozi				
Podaci u promatranom razdoblju, ≥ 50 kopija/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Prekid liječenja, nedostatna djelotvornost	1%	<1%	1%	<1%
Prekid liječenja, drugi razlozi, ≥ 50 kopija/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Promjena antiretrovirusne terapije	<1%	<1%	<1%	<1%
Nema viroloških podataka u 96. tjednu/144. tjednu	11%	9%	15%	14%
Razlozi				
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti	3%	3%	4%	4%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga	8%	5%	11%	9%
Gubitak iz praćenja	3%	1%	3%	3%
Povlačenje pristanka	3%	2%	4%	3%
Odstupanje od plana ispitivanja	1%	1%	2%	1%
Odluka liječnika	1%	<1%	2%	1%
Nema podataka u promatranom razdoblju, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0%	<1%	<1%	<1%

DTG=dolutegravir
* Rezultati analize objedinjenih podataka u skladu su s onima iz pojedinačnih ispitivanja.
† Na temelju analize stratificirane Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom i prilagođene za sljedeće početne stratifikacijske faktore: plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) te broj CD4+ stanica (≤ 200 stanica/mm^3 naspram > 200 stanica/mm^3). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocjenu je korištena granična vrijednost za neinferiornost od 10%.
N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini

Srednja vrijednost povećanja broja CD4+ T stanica do 144. tjedna iznosila je 302 stanice/mm^3 u skupini liječenoj dolutegravirom plus lamivudinom te 300 stanica/mm^3 u onoj koja je primala dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin.

Rezistencija uzrokovana liječenjem u prethodno neliječenih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na terapiju
Tijekom 96 tjedana u ispitivanjima SPRING-2 i ispitivanju FLAMINGO te 144 tjedana u ispitivanju SINGLE, u skupinama koje su primale dolutegravir nisu primijećeni slučajevi primarne rezistencije uzrokovane liječenjem na razred inhibitora integraze niti NRTI-ja. Među usporednim je skupinama isti izostanak razvoja rezistencije uzrokovane liječenjem primijećen i u bolesnika liječenih kombinacijom darunavir/r u ispitivanju FLAMINGO. U ispitivanju SPRING-2, četiri ispitanika koja su primala RAL nisu odgovorila na liječenje te su imala značajne NRTI mutacije, a u jednog se ispitanika razvila rezistencija na raltegravir; u ispitivanju SINGLE, šest ispitanika koji su primali EFV/TDF/FTC nisu odgovorili na liječenje te su imali mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI, dok se u jednog

ispitanika razvila značajna NRTI mutacija. Tijekom 144 tjedna u ispitivanjima GEMINI-1 i GEMINI-2 nije opažen nijedan slučaj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ili NRTI-ja uzrokovane liječenjem u skupini koja je primala dolutegravir + 3TC niti u usporednoj skupini koja je primala dolutegravir + TDF/FTC.

Bolesnici koji su neuspješno odgovorili na prethodno liječenje, ali nisu bili izloženi skupini inhibitora integraze

U međunarodnom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju SAILING (ING111762), 719 odraslih osoba s HIV-1 infekcijom koje su prethodno primale antiretrovirusnu terapiju (ART) randomizirano je u skupinu koja je primala ili filmom obložene tablete dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan ili raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača, koji se sastojao od najviše 2 lijeka (uključujući najmanje jedan potpuno aktivan lijek). Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 43 godine, 32% bolesnika bile su žene, 50% bolesnika nisu bili bijelci, 16% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C, a 46% imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Svi su bolesnici na početku ispitivanja imali rezistenciju na najmanje dvije skupine antiretrovirotika, a 49% ispitanika imalo je rezistenciju na najmanje 3 skupine antiretrovirotika.

Ishodi nakon 48 tjedana (uključujući ishode prema ključnim kovarijatama s početka ispitivanja) za ispitivanje SAILING prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Odgovori u ispitivanju SAILING nakon 48 tjedana (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava, < 50 kopija/ml)

	Dolutegravir 50 mg jedanput na dan + osnovni režim liječenja N=354§	**RAL 400 mg dvaput na dan + osnovni režim liječenja N=361§**
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	71%	64%
Prilagođena razlika između liječenja‡	7,4% (95% CI: 0,7%; 14,2%)	
Izostanak virološkog odgovora	20%	28%
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema početnim kovarijatama		
Virusno opterećenje na početku liječenja (kopija/ml)		
≤ 50 000 kopija/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
> 50 000 kopija/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ na početku liječenja (stanice/mm^3)		
< 50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 do < 200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 do < 350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥ 350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Osnovni režim liječenja		
Rezultat za genotipsku osjetljivost* < 2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Rezultat za genotipsku osjetljivost* = 2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Primjena DRV u osnovnom režimu liječenja		
Bez primjene DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Primjena DRV s primarnim IP mutacijama	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Primjena DRV bez primarnih IP mutacija	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Spol		
muškarci	172/247 (70%)	156/238 (66%)
žene	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Rasa		
bijelci	133/178 (75%)	125/175 (71%)
afroameričko/afričko/drugo podrijetlo	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Dob (godine)		

< 50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥ 50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Podvrsta HIV virusa		
skupina B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
skupina C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
ostalo†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Srednje povećanje CD4+ T stanica (stanica/mm^3)	162	153

‡ Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.
§ 4 ispitanika nisu bila uključena u analizu djelotvornosti zbog integriteta podataka na jednome mjestu ispitivanja
*Rezultat za genotipsku osjetljivost (*Genotypic Susceptibility Score*, GSS) definiran je kao ukupan broj antiretrovirotika u osnovnom režimu liječenja na koje je ispitanikov izolat virusa bio osjetljiv na početku ispitivanja, što je utvrđeno na temelju testova genotipske rezistencije.
†Ostale podvrste uključivale su: složenu skupinu (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), sve ostale <10.

U ispitivanju SAILING je virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/m) u skupini koja je primala Tivicay (71%) nakon 48 tjedana bila statistički superiorna u odnosu na skupinu koja je primala raltegravir (64%) (p=0,03).

Neuspješan odgovor na liječenje uzrokovan rezistencijom integraze nastale uslijed liječenja zabilježen u statistički manjega broja ispitanika liječenih lijekom Tivicay (4/354, 1%) nego onih liječenih raltegravirom (17/361, 5%) (p=0,003) (za više informacija vidjeti dio „Rezistencija *in vivo*“ gore).

Bolesnici s neuspješnim odgovorom na prethodno liječenje koje je uključivalo inhibitor integraze (i rezistencija na skupinu inhibitora integraze)
U multicentričnom, otvorenom ispitivanju VIKING-3 (ING112574) s jednom skupinom, odrasli bolesnici s HIV-1 infekcijom koji su prethodno liječeni antiretroviroticima i imali virološki neuspjeh i dokaze trenutno ili ranije postojeće rezistencije na raltegravir i/ili elvitegravir, primali su Tivicay filmom obložene tablete u dozi od 50 mg dvaput na dan, prvih 7 dana u kombinaciji s trenutnim neuspješnim osnovnim režimom liječenja, a od 8. dana nadalje s optimiziranom osnovnom antiretrovirusnom terapijom. U ispitivanje je uključeno 183 bolesnika, od kojih je pri probiru njih 133 imalo rezistenciju na inhibitore integraze, dok je ostalih 50 bolesnika imalo samo dokaze ranije postojeće rezistencije (ali ne i rezistenciju pri probiru). Raltegravir/elvitegravir je bio dio trenutnog neuspješnog režima liječenja u 98/183 bolesnika (u ostalih je bolesnika bio dio prethodnih neuspješnih terapija). Na početku je ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio 48 godina, 23% bolesnika bile su žene, 29% bolesnika nije bilo bijele rase, a 20% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom B i/ili C. Medijan vrijednosti CD4+ stanica na početku ispitivanja iznosio je 140 stanica/mm^3, medijan trajanja prethodne antiretrovirusne terapije iznosio je 14 godina, a 56% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Ispitanici su na početku ispitivanja imali rezistenciju na više skupina antiretrovirotika: 79% imalo je ≥ 2 značajne NRTI mutacije, 75% ≥ 1 značajne NNRTI mutacije, a 71% ≥ 2 značajne IP mutacije; 62% ispitanika imalo je virus koji nije bio R5.

Srednja vrijednost promjene HIV RNA nakon 8 dana u odnosu na početnu vrijednost (primarna mjera ishoda) iznosila je -1,4 $\log_{10}$ kopija/ml (95% CI -1,3 – -1,5 $\log_{10}$, p<0,001). Odgovor je bio povezan s putom INI mutacije na početku liječenja, kao što je prikazano u Tablici 9.

Tablica 9 Virološki odgovor (8. dan) nakon 7 dana funkcionalne monoterapije u bolesnika koji su primali RAL/EVG kao dio trenutnog neuspješnog režima, VIKING 3

Parametri na početku ispitivanja	Dolutegravir 50 mg dvaput na dan N=88*		
	n	Srednja vrijednost (SD) HIV-1 RNA u plazmi log_{10} kopija/ml	Medijan
Dobivena skupina mutacija integraze na početku ispitivanja pri kontinuiranoj primjeni RAL/EVG			
Primarna mutacija osim Q148H/K/R[a]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundarna mutacija[b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 sekundarne mutacije[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Od 98 ispitanika koji su primali RAL/EVG kao dio trenutnog neuspješnog režima, njih 88 imalo je mjerljive primarne INI mutacije na početku liječenja te ishod za HIV-1 RNA u plazmi 8. dana dostupan za procjenu

[a] Uključujući primarne mutacije uzrokovane rezistencijom integraze: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

[b] Sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

U bolesnika u kojih na početku ispitivanja nije pronađena primarna mutacija (N=60) (tj. RAL/EVG nije bio dio trenutne neuspješne terapije) zabilježeno je smanjenje virusnog opterećenja za 1,63 log_{10} nakon 8 dana.

Nakon faze funkcionalne monoterapije, ispitanici su imali mogućnost reoptimizacije osnovnog režima liječenja, kad god je to bilo moguće. Ukupna stopa odgovora tijekom 24 tjedna liječenja, 69% (126/183), u načelu se održala do 48. tjedna u 116/183 (63%) bolesnika koji su imali razinu HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (ITT-E, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava). Nakon isključivanja bolesnika koji su prekinuli terapiju zbog nedjelotvornosti te bolesnika u kojih je došlo do značajnih odstupanja u protokolu (netočno doziranje dolutegravira, primjena zabranjenih lijekova), odnosno "populacije s virološkim ishodom", odgovarajuće stope odgovora iznosile su 75% (120/161, 24. tjedan) i 69% (111/160, 48. tjedan).

Odgovor je bio niži kada je mutacija Q148 bila prisutna na početku ispitivanja, osobito ako su uz nju bile prisutne i ≥ 2 sekundarne mutacije; Tablica 10. Rezultat ukupne osjetljivosti (engl. *overall susceptibility score*, OSS) na optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*, OBR) nije bio povezan s odgovorom nakon 24 tjedna niti s odgovorom nakon 48 tjedana.

Tablica 10 Odgovor prema rezistenciji na početku ispitivanja, populacija s virološkim ishodom u ispitivanju VIKING-3 (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava)

24. tjedan (N=161)						48. tjedan (N=160)
Dobivena skupina mutacija integraze	**OSS=0**	**OSS=1**	**OSS=2**	**OSS>2**	**Ukupno**	**Ukupno**
Bez primarne mutacije integraze[1]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primarna mutacija osim Q148H/K/R[2]	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 sekundarna mutacija[3]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)

Q148 + ≥ 2 sekundarne mutacije[3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

[1] Prethodno postojeća ili fenotipska rezistencija samo na inhibitore integraze.
[2] N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: kombinirana genotipska i fenotipska rezistencija (neto ocjena na temelju testova Monogram Biosciences)

Prikupljeni podaci pokazali su da je u ispitivanju VIKING-3 medijan promjene broja CD4+ T stanica od početne vrijednosti iznosio 61 stanicu/mm^3 nakon 24 tjedna te 110 stanica/mm^3 nakon 48 tjedana.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju VIKING-4 (ING116529), 30 odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i koji su na probiru imali primarnu genotipsku rezistenciju na inhibitore integraze, randomizirano je za sedmodnevnu primjenu ili filmom obloženih tableta dolutegravira u dozi od 50 mg dvaput na dan ili placeba, u kombinaciji s trenutnim neuspješnim režimom liječenja; nakon toga je uslijedila otvorena faza u kojoj su svi ispitanici primali dolutegravir. Na početku liječenja, medijan dobi bolesnika iznosio je 49 godina, 20% ispitanika bile su žene, 58% ispitanika nisu bili bijelci, i 23% je istodobno imalo infekciju hepatitisom B i/ili C. Početni medijan CD+4 bio je 160 stanica/mm^3, medijan trajanja prethodne antiretrovirusne terapije (ART) bio je 13 godina, i 63% ispitanika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji. Na početku ispitivanja ispitanici su pokazali rezistenciju na više skupina antiretrovirusnih lijekova: 80% je imalo ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, i 67% ≥2 IP značajne mutacije; 83% imalo je virus koji nije bio R5. Šesnaest od 30 ispitanika (53%) imalo je virus s mutacijom Q148 na početku ispitivanja. Primarna mjera ishoda nakon 8 dana pokazala je da su filmom obložene tablete dolutegravira u dozi od 50 mg dvaput na dan superiorne u odnosu na placebo, uz prilagođenu srednju razliku između liječenja s obzirom na promjenu plazmatske koncentracije HIV-1 RNA od -1,2 $\log_{10}$ kopija/ml u odnosu na početnu vrijednost (95% CI -1,5 – -0,8 $\log_{10}$ kopija/ml, p<0,001). Odgovori nakon 8 dana u ovom placebom kontroliranom ispitivanju bili su potpuno u skladu s onima viđenima u ispitivanju VIKING-3 (koje nije bilo kontrolirano placebom), pa tako i prema kategorijama rezistencije integraze na početku ispitivanja. U 48. tjednu 12/30 (40%) ispitanika imalo je HIV-1 RNA <50 kopija/ml (ITT-E, algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava (engl. *snapshot algorithm*)).

U združenoj analizi ispitivanja VIKING-3 i VIKING-4 (n=186, populacija s virološkim ishodom (VO)), udio ispitanika s HIV RNA <50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 123/186 (66%). Udio ispitanika s HIV RNA <50 kopija/ml bio je 96/126 (76%) za ispitanike bez Q148 mutacije, 22/41 (54%) za Q148+1 i 5/19 (26%) za Q148+≥2 sekundarne mutacije.

Pedijatrijska populacija

U 48-tjednom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II koje je u tijeku (P1093/ING112578) ocjenjuju se farmakokinetički parametri, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost dolutegravira primijenjenog jedanput na dan u sklopu kombiniranih terapijskih režima u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od ≥ 4 tjedna do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1, od kojih je većina prethodno već bila liječena.

Rezultati za djelotvornost (Tablica 11) uključuju sudionike koji su primali preporučene doze tableta za oralnu suspenziju ili filmom obloženih tableta, uz primjenu jedanput na dan.

Tablica 11 Antivirusna i imunološka aktivnost do 24. i 48. tjedna u pedijatrijskih bolesnika

	24. tjedan N=75		48. tjedan N=66	
	n/N	**% (95% CI)**	**n/N**	**% (95% CI)**
Udio sudionika s razinom HIV RNA < 50 kopija/ml[a, b]	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Udio sudionika s razinom HIV RNA < 400 kopija/ml[b]	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Medijan (n)	**(K1, K3)**	**Medijan (n)**	**(K1, K3)**
Promjena početnog broja CD4+ stanica (stanice/mm^3)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179, 665)
Promjena početnog postotka CD4+ stanica	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4, 11)

K1, K3= prvi odnosno treći kvartil.

[a] U ovoj su se analizi rezultati < 200 kopija/ml dobiveni testiranjem na HIV-1 RNA uz donju granicu detekcije od 200 kopija/ml cenzurirali na > 50 kopija/ml

[b] U analizama se koristio algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava

Među bolesnicima s virološkim neuspjehom, u njih 5/36 pojavila se supstitucija G118R, koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore integraze. Od tih pet ispitanika, njih 4 imala su sljedeće dodatne supstitucije povezane s integrazom: L74M, E138E/K, E92E/Q i T66I. Za četiri od 5 sudionika u kojih se pojavila supstitucija G118R bili su dostupni fenotipski podaci. U ta se četiri ispitanika FC (faktor promjene u odnosu na virus divljeg tipa) za dolutegravir kretao od 6 do 25.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tivicay u pedijatrijskih bolesnika s HIV infekcijom u dobi od 4 tjedna do manje od 6 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Nema dostupnih podataka o primjeni dolutegravira plus lamivudina kao dvojnog režima liječenja u pedijatrijskih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dolutegravira slična je u zdravih ispitanika i u onih s HIV infekcijom. Farmakokinetička varijabilnost dolutegravira je niska do umjerena. U ispitivanjima faze I u zdravih ispitanika, interindividualna vrijednost CVb% za AUC i C_{max} kretala se u rasponu od ~20 do 40%, a za $C\tau$ od 30 do 65% u svim ispitivanjima. Interindividualna farmakokinetička varijabilnost dolutegravira bila je veća u ispitanika s HIV infekcijom nego u zdravih ispitanika. Intraindividualna varijabilnost (CVw%) je niža od interindividualne varijabilnosti.

Tablete za oralnu suspenziju i filmom obložene tablete nemaju istu bioraspoloživost. Relativna bioraspoloživost tableta za oralnu suspenziju približno je 1,6 puta veća od one filmom obloženih tableta. Stoga će se dozom dolutegravira od 30 mg primijenjenom u obliku šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg postići slična izloženost kao i dozom dolutegravira od 50 mg primijenjenom u obliku filmom obložene(ih) tablete(a). Slično tome, dozom dolutegravira od 25 mg primijenjenom u obliku pet tableta za oralnu suspenziju od 5 mg postići će se izloženost usporediva s onom koja se postiže dozom dolutegravira od 40 mg primijenjenom u obliku četiri filmom obložene tablete od 10 mg.

Apsorpcija

Dolutegravir se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu se medijan T_{max} postiže 1 do 3 sata nakon primjene doze u obliku filmom obložene tablete ili tablete za oralnu suspenziju.

Hrana je povećala opseg i smanjila brzinu apsorpcije dolutegravira. Bioraspoloživost filmom obloženih tableta dolutegravira ovisi o sadržaju obroka: obroci s niskim, umjerenim odnosno visokim

udjelom masnoća povećali su $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegravira za 33%, 41% odnosno 66%, C_{max} za 46%, 52% odnosno 67% te produljili T_{max} na 3, 4 odnosno 5 sati u odnosu na T_{max} od 2 sata zabilježen kod primjene lijeka natašte. Ta povećanja mogu bili klinički relevantna u slučaju rezistencije na određene skupine inhibitora integraze. Stoga se u bolesnika s HIV infekcijom i rezistencijom na skupinu inhibitora integraze preporučuje primjena lijeka Tivicay zajedno s hranom (vidjeti dio 4.2). Nisu provedena formalna ispitivanja učinka hrane na tablete za oralnu suspenziju. Međutim, na temelju dostupnih podataka ne očekuje se da će učinak hrane na tabletu za oralnu suspenziju biti veći od onog zabilježenog kod filmom obložene tablete.

Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena.

Distribucija

Na temelju podataka *in vitro*, dolutegravir se u visokom stupnju (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije u bolesnika s HIV infekcijom kreće se u rasponu od 17 l do 20 l. Vezanje dolutegravira za proteine u plazmi neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim razinama albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Dolutegravir je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U 13 prethodno neliječenih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti IC_{50}).

Dolutegravir je pronađen u genitalijama žena i muškaraca. AUC u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6-10% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. AUC je u sjemenu iznosio 7%, a u rektalnome tkivu 17% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira glukuronidacijom putem UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A. Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u feces. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata putem žuči, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se u mokraću u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0% ukupne doze).

Interakcije s lijekovima

In vitro dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju (IC_{50} > 50 μM) enzima citokroma P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1 ili UGT2B7 niti prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ili MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju ovih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za glavne enzime ili prijenosnike (vidjeti dio 4.5).

In vitro, dolutegravir nije bio supstrat ljudskih prijenosnika OATP 1B1, OATP 1B3 ili OCT 1.

Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u bolesnika s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost farmakokinetike dolutegravira ovisi o dozi i formulaciji lijeka. Nakon peroralne primjene lijeka u obliku filmom obložene tablete dolutegravir je u načelu imao nelinearnu farmakokinetiku; izloženost u plazmi povećavala se manje nego proporcionalno dozi kada se ona povećala s 2 na 100 mg; međutim, povećanje izloženosti dolutegraviru čini se proporcionalnim dozi kod primjene filmom obloženih tableta u rasponu od 25 mg na 50 mg. Kod primjene filmom obloženih tableta u dozi od 50 mg dvaput na dan, izloženost tijekom 24 sata približno se udvostručila u odnosu na primjenu filmom obloženih tableta u dozi od 50 mg jedanput na dan.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U randomiziranom ispitivanju raspona doza u ispitanika s HIV-1 infekcijom liječenih monoterapijom dolutegravirom (ING111521) primijećeno je brzo i o dozi ovisno antivirusno djelovanje, uz srednje smanjenje HIV-1 RNA za 2,5 $\log_{10}$ nakon 11 dana primjene filmom obloženih tableta u dozi od 50 mg. Taj antivirusni odgovor održao se 3 do 4 dana nakon posljednje doze u skupini koja je primala filmom obložene tablete u dozi od 50 mg.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje, koje koristi združene podatke iz kliničkih ispitivanja u bolesnika rezistentnih na inhibitore integraze, sugerira da povišenje doze filmom obloženih tableta s 50 mg dvaput na dan na 100 mg dvaput na dan može povećati učinkovitost dolutegravira u bolesnika s rezistencijom na inhibitore integraze i ograničenim mogućnostima liječenja zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova. Bilo je predviđeno da će se udio bolesnika koji reagiraju na liječenje (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu povećati za oko 4-18% u ispitanika s Q148 + ≥2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.
Iako ovi simulirani rezultati nisu potvrđeni u kliničkim ispitivanjima, ova viša doza može se razmotriti u prisustvu Q148 + ≥2 sekundarne mutacije: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I u bolesnika sa sveukupno ograničenim terapijskim mogućnostima zbog uznapredovale rezistencije na više skupina lijekova. Ne postoje klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti filmom obloženih tableta u dozi od 100 mg dvaput na dan. Istodobno liječenje atazanavirom izrazito povećava izloženost dolutegraviru i ne smije se uzimati u kombinaciji s tom višom dozom, jer sigurnost nastale izloženosti dolutegraviru nije utvrđena.

Posebne populacije bolesnika

Djeca
Farmakokinetika dolutegravira primijenjenog jedanput na dan u obliku tableta za oralnu suspenziju ili filmom obloženih tableta u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od ≥ 4 tjedna do < 18 godina ocjenjuje se u dvama ispitivanjima koja su u tijeku (P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). U Tablici 12 sažeto se navode simulirani podaci o plazmatskoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene jedanput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine.

Tablica 12 Sažetak simuliranih podataka za farmakokinetičke parametre dolutegravira kod primjene jedanput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine među pedijatrijskim ispitanicima s HIV-1 infekcijom

Kategorija tjelesne težine (kg)	Formulacija dolutegravira[a]	Doza za primjenu jedanput na dan (mg)	Farmakokinetički parametar Geometrijska srednja vrijednost (90% CI)		
			C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} (µg*h/ml)	C_{24h} (ng/ml)
3 do < 6	TOS	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 do < 10[b]	TOS	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 do < 10[c]	TOS	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 do < 14	TOS	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 do < 20	TOS	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FOT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 do < 25	TOS	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FOT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 do < 30	FOT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 do < 35	FOT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥ 35	FOT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Cilj: geometrijska srednja vrijednost				**46 (37 - 134)**	**995 (697 - 2260)**

TOS = tableta za oralnu suspenziju
FOT = filmom obložena tableta
d. Bioraspoloživost dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju je ~ 1,6 puta veća od bioraspoloživosti dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta.
e. Dob < 6 mjeseci
f. Dob ≥ 6 mjeseci

U Tablici 13 sažeto se navode simulirani podaci o plazmatskoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže uz alternativni režim primjene dvaput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine. Za razliku od primjene jedanput na dan, simulirani podaci za alternativni režim primjene dvaput na dan nisu potvrđeni u kliničkim ispitivanjima.

Tablica 13 Sažetak simuliranih podataka za farmakokinetičke parametre dolutegravira kod alternativnog režima primjene dvaput na dan u dozama određenima u skladu s kategorijom tjelesne težine među pedijatrijskim ispitanicima s HIV-1 infekcijom

Kategorija tjelesne težine (kg)	Formulacija dolutegravira[a]	Doza za primjenu dvaput na dan (mg)	Farmakokinetički parametar Geometrijska srednja vrijednost (90% CI)		
			C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-12h} (µg*h/ml)	C_{12h} (ng/ml)
6 do < 10[b]	TOS	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 do < 10[c]	TOS	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 do < 14	TOS	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 do < 20	TOS	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FOT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 do < 25	TOS	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FOT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 do < 30	TOS	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FOT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 do < 35	FOT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥ 35	FOT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

TOS = tableta za oralnu suspenziju
FOT = filmom obložena tableta

g. Bioraspoloživost dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju je ~ 1,6 puta veća od bioraspoloživosti dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta.
h. Dob < 6 mjeseci
i. Dob ≥ 6 mjeseci

Starije osobe
Populacijska farmakokinetička analiza dolutegravira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci o primjeni dolutegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije
Bubrežni klirens djelatne tvari u nepromijenjenu obliku je sporedan put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike jedne doze dolutegravira od 50 mg u obliku filmom obloženih tableta provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr < 30 ml/min), a rezultati su bili u skladu s rezultatima zdravih kontrolnih ispitanika. Izloženost dolutegraviru smanjila se za približno 40% u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Mehanizam koji uzrokuje smanjenje

izloženosti je nepoznat. Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ne smatra se potrebnim. Tivicay nije ispitivan u bolesnika na dijalizi.

Oštećenje jetrene funkcije
Dolutegravir se prvenstveno metabolizira i izlučuje kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg u obliku filmom obloženih tableta primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila podjednaka, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost nevezanom dolutegraviru bila 1,5 do 2 puta veća nego u zdravih ispitanika. Prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ne smatra se potrebnom. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka Tivicay nije ispitivan.

Polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove
Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove mijenjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj mjeri. U meta-analizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, ispitanici s UGT1A1 (n=7) genotipovima i slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32% niži klirens dolutegravira i 46% viši AUC u usporedbi s ispitanicima s genotipovima povezanima s normalnim metabolizmom putem UGT1A1 (n=41).

Spol
Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak spola na izloženost dolutegraviru.

Rasa
Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak rase na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegravira nakon peroralne primjene jedne doze u ispitanika japanskoga podrijetla čini se sličnom parametrima primijećenima u ispitanika sa zapada (SAD).

Istodobna infekcija hepatitisom B ili C
Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija virusom hepatitisa C nema klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru. Podaci o ispitanicima s istodobnom infekcijom hepatitisom B su malobrojni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dolutegravir nije bio mutagen niti klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijskim stanicama i kultiviranim stanicama sisavaca niti u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na glodavcima. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugotrajnim istraživanjima na miševima i štakorima.

Dolutegravir nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora pri dozama do 1000 mg/kg/dan, što je najveća ispitivana doza (izloženost 24 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir prolazi kroz posteljicu.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 27 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a). U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima opažena je smanjena tjelesna težina mladunčadi u razvoju tijekom laktacije kod primjene doze toksične za majku (izloženost približno 27 puta veća od izloženosti u ljudi pri primjeni maksimalne preporučene doze u ljudi).

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dana gestacije nije uzrokovala razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 0,40 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a). U kunića je toksičnost za majku (smanjen unos hrane, slabo izlučivanje/izostanak fecesa/mokraće, suprimiran prirast tjelesne težine) primijećena pri primjeni doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,40 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

U ispitivanju toksičnosti u mladih životinja kod štakora, primjena dolutegravira u dozi od 75 mg/kg na dan uzrokovala je smrt kod dva mladunca prije prestanka sisanja. Tijekom liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja, srednja vrijednost prirasta tjelesne težine bila je smanjena u ovoj skupini, a to se smanjenje održalo tijekom cijelog ispitivanja kod ženki tijekom razdoblja nakon prestanka sisanja. Sistemska izloženost dolutegraviru pri toj dozi (na temelju AUC-a) bila je ~17 - 20 puta veća od izloženosti u ljudi kod preporučene pedijatrijske izloženosti. Nisu utvrđeni novi ciljni organi kod mladih životinja u usporedbi s odraslima. Pri dozi od 2 mg/kg na dan, pri kojoj nisu opaženi nikakvi štetni učinci, vrijednosti AUC-a u mladih štakora zabilježene 13 dana nakon okota bile su ~3 - 6 puta više nego one u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 3 do < 10 kg (u dobi od 4 tjedna do < 6 mjeseci).

Učinak dugotrajnog svakodnevnog liječenja visokim dozama dolutegravira ocijenjen je u istraživanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (do 26 tjedana) i majmunima (do 38 tjedana). Primarni učinak dolutegravira bile su gastrointestinalna nepodnošljivost ili iritacija u štakora odnosno majmuna pri dozama koje su izazvale sistemsku izloženost približno 21 odnosno 0,82 puta veću od kliničke izloženosti pri primjeni dvaput na dan u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Budući da se gastrointestinalna nepodnošljivost smatra posljedicom lokalne primjene djelatne tvari, doza sigurna za primjenu (engl. *safety cover*) može se na primjeren način izraziti u mg/kg ili mg/m^2. Gastrointestinalna nepodnošljivost u majmuna javljala se nakon primjene doza koje su bile 15 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/kg (određeno na temelju osobe tjelesne težine 50 kg) te 5 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi za primjenu dvaput na dan izražene u mg/m^2.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat
koloidni silicijev dioksid i mikrokristalična celuloza
krospovidon
natrijev stearilfumarat
kalcijev sulfat dihidrat
sukraloza
okus jagoda sa šlagom

Ovojnica tablete

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima na navoj sigurnim za djecu i polietilenskom indukcijski zavarenom zaštitnom folijom. Boce sadrže 60 tableta za oralnu suspenziju i sredstvo za sušenje.

Pakiranje uključuje dozirnu čašicu i štrcaljku za usta, koje su obje načinjene od polipropilena i imaju oznake za volumen. Klip štrcaljke izrađen je od HDPE-a.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za rastapanje tableta navedene su u uputi o lijeku (vidjeti „Upute za primjenu korak po korak“).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/892/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete:
GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španjolska
ILI
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poljska.

Tablete za oralnu suspenziju od 5 mg:
GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 10 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tivicay 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE 10 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 10 mg tablete
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 25 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 25 mg filmom obložene tablete
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tivicay 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE 25 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 25 mg tablete
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 50 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 50 mg filmom obložene tablete
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tivicay 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE 50 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 50 mg tablete
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 5 mg tablete za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 5 mg tablete za oralnu suspenziju
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za oralnu suspenziju

Ovo pakiranje sadrži dozirnu čašicu i štrcaljku za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom.
Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/892/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tivicay 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE 5 mg tablete za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA

Tivicay 5 mg tablete za oralnu suspenziju
dolutegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bocu držati čvrsto zatvorenom.
Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/892/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete
Tivicay 25 mg filmom obložene tablete
Tivicay 50 mg filmom obložene tablete

dolutegravir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama (ili Vašem djetetu, ako je ono bolesnik). Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tivicay i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tivicay
3. Kako uzimati Tivicay
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tivicay
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tivicay i za što se koristi

Tivicay sadrži djelatnu tvar dolutegravir. Dolutegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze*.

Tivicay se koristi za liječenje **infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije)** u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, tjelesne težine od najmanje 14 kg.

Tivicay ne može izliječiti HIV infekciju; on smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Samim time povećava i broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Sve osobe neće jednako odgovoriti na liječenje lijekom Tivicay. Vaš će liječnik nadzirati učinkovitost liječenja.

Tivicay se uvijek primjenjuje u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (*kombinirana terapija*). Kako biste HIV infekciju držali pod kontrolom i spriječili pogoršanje bolesti, morate nastaviti uzimati sve lijekove, osim ako Vam liječnik ne kaže da prestanete uzimati neki od njih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tivicay

Nemojte uzimati Tivicay:
- ako ste Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik) alergični na dolutegravir ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate lijek koji se zove fampridin (također poznat kao dalfampridin; koristi se u multipla sklerozi)

→ Ako mislite da se nešto od ovoga odnosi na Vas (ili Vaše dijete), obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza
Pripazite na važne simptome
U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se razviti i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- simptome infekcija i upala
- bol i ukočenost u zglobovima te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti dok se Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik) liječite lijekom Tivicay.

→ **Pročitajte informacije u dijelu 4. ove upute.**

Djeca
Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 6 godina, djeci tjelesne težine manje od 14 kg ni djeci s HIV infekcijom otpornom na druge lijekove slične lijeku Tivicay. Primjena Tivicay filmom obloženih tableta u djece mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 14 kg još nije ispitana.

Djeca moraju **dolaziti na sve dogovorene liječničke preglede** (*pogledajte odlomak „Primjena u djece i adolescenata" u dijelu 3. za više informacija*).

Drugi lijekovi i Tivicay
Obavijestite svog liječnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate, nedavno ste uzeli ili planirate uzeti bilo koje druge lijekove.

Tivicay se ne smije uzimati s ovim lijekom:

- fampridin (također poznat kao dalfampridin), koristi se kod **multiple skleroze**.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Tivicay ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. I Tivicay može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.
Obavijestite svog liječnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate neki od lijekova *sa sljedećeg popisa*:

- metformin, koji se koristi za liječenje **šećerne bolesti**
- lijekove koji se zovu **antacidi**, a koriste se za liječenje **probavnih smetnji** i **žgaravice. Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.)*
- nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. **Ako Tivicay uzimate s hranom,** možete uzeti nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij istodobno kad i Tivicay. **Ako Tivicay ne uzimate s hranom, ne smijete uzeti nadomjesni ili multivitaminski pripravak koji sadrži kalcij, željezo ili magnezij** unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.*)
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin ili tipranavir/ritonavir, koji se koriste za liječenje **HIV infekcije**
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC) i drugih **bakterijskih infekcija**
- fenitoin i fenobarbital, koji se koriste za liječenje **epilepsije**
- okskarbazepin i karbamazepin, koji se koriste za liječenje **epilepsije** ili **bipolarnog poremećaja**
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek za liječenje **depresije.**

→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate neki od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu lijeka ili dogovoriti dodatne kontrolne preglede.

Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i prednostima liječenja lijekom Tivicay.

Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili planirate trudnoću. Vaš će liječnik preispitati mogućnosti liječenja. Nemojte prestati uzimati lijek Tivicay bez savjetovanja s liječnikom jer možete naštetiti sebi i svojem nerođenom djetetu.

Dojenje
Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Male količine sastojaka lijeka Tivicay mogu prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima
Tivicay može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost reagiranja.
→ **Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

Tivicay sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tivicay

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- **Uobičajena doza** je 50 mg **jedanput na dan**.
- Ako uzimate i neke **druge lijekove**, doza je 50 mg **dvaput na dan.**
- **Za HIV otporan** na druge lijekove slične lijeku Tivicay, uobičajena doza je 50 mg **dvaput na dan.**

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Tivicay za Vas.

Tabletu(e) progutajte s malo tekućine.

Tivicay se može uzimati **s hranom ili bez nje**. Ako Tivicay uzimate dvaput na dan, liječnik će Vam možda savjetovati da ga uzimate s hranom.

Tivicay je dostupan i u obliku **tableta za oralnu suspenziju**. Filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju nisu iste – stoga **nemojte prelaziti** s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju ili obratno bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata
- **Dozu lijeka Tivicay za djecu** treba prilagođavati s porastom dobi i tjelesne težine.
  → Stoga je važno da djeca **dolaze na sve dogovorene liječničke preglede**.
- Djeca i adolescenti tjelesne težine od najmanje 20 kg mogu uzimati dozu namijenjenu odraslim osobama, koja iznosi 50 mg jedanput na dan ili 25 mg dvaput na dan. Vaš će liječnik odlučiti kako treba primjenjivati Tivicay.
- Za djecu u dobi između 6 i 12 godina liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Tivicay na temelju njihove tjelesne težine.
- Kako bi se smanjio rizik od gušenja, djeca **ne smiju progutati više od jedne tablete odjednom**.
- Tivicay se **ne smije** davati djeci i adolescentima s **HIV infekcijom otpornom** na druge lijekove slične lijeku Tivicay.

Antacidi
Antacidi, lijekovi za **probavne smetnje** i **žgaravicu**, mogu spriječiti apsorpciju lijeka Tivicay u tijelo i tako umanjiti njegovu učinkovitost.
Ne smijete uzeti antacid unutar 6 sati prije primjene lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene. Drugi lijekovi koji smanjuju količinu kiseline u želucu, poput ranitidina i omeprazola, mogu se uzimati istodobno s lijekom Tivicay.
→ Obratite se liječniku za dodatne savjete o uzimanju antacida zajedno s lijekom Tivicay.

Nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij
Nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu spriječiti apsorpciju lijeka Tivicay u tijelo i tako oslabiti njegovu djelotvornost.
Ako Tivicay uzimate s hranom, možete uzeti nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij istodobno kad i Tivicay. **Ako Tivicay ne uzimate s hranom, ne smijete uzeti nadomjesni ili multivitaminski pripravak** unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene.
→ Za dodatne savjete o uzimanju nadomjesnih ili multivitaminskih pripravaka koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij zajedno s lijekom Tivicay, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ako primijenite više lijeka Tivicay nego što ste trebali
Ako Vi (ili Vaše dijete) slučajno uzmete previše Tivicay tableta, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.** Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Tivicay.

Ako zaboravite uzeti Tivicay
Ako Vi (ili Vaše dijete) propustite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Nemojte prestati uzimati Tivicay bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.
Uzimajte Tivicay onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte ga prestati uzimati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije
One su manje česte u osoba koje uzimaju Tivicay. Znakovi uključuju:
- kožni osip
- visoku tjelesnu temperaturu (*vrućicu*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili ustiju (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolove u mišićima ili zglobovima

→ Odmah se javite liječniku. Liječnik će možda napraviti pretrage jetre, bubrega ili krvi te Vam može reći da prestanete uzimati Tivicay.

Vrlo česte nuspojave
Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba:**
- glavobolja
- proljev
- mučnina.

Česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba:**
- osip
- svrbež (*pruritus*)
- povraćanje
- bol u trbuhu (*bol u abdomenu*)
- nelagoda u trbuhu (*abdomenu*)
- povećanje tjelesne težine
- nesanica
- omaglica
- neuobičajeni snovi
- depresija (osjećaji duboke tuge i bezvrijednosti)
- tjeskoba
- nedostatak energije (*umor*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- povišene razine jetrenih enzima
- povišene razine mišićnih enzima (*kreatin fosfokinaze*).

Manje česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba:**
- upala jetre (*hepatitis*)
- pokušaj samoubojstva*
- suicidalne misli*
- napadaj panike
- bol u zglobovima
- bol u mišićima

**osobito u bolesnika koji su prije imali depresiju ili probleme s mentalnim zdravljem*

Rijetke nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba:**
- zatajenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica ili neuobičajeno tamnu mokraću)
- povišene razine bilirubina (pokazatelja jetrene funkcije) u krvi
- samoubojstvo (osobito u bolesnika koji su prije imali depresiju ili probleme s mentalnim zdravljem)

→ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve probleme s mentalnim zdravljem (pogledajte i druge prethodno navedene probleme s mentalnim zdravljem).

Nuspojave nepoznate učestalosti
Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka:
- stanje kod kojega dolazi do neispravnog oblikovanja crvenih krvnih stanica (*sideroblastična anemija*).

Simptomi infekcije i upale
Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Takve infekcije mogle su biti „neprimjetne“ pa ih oslabljen imunološki sustav nije prepoznao prije početka liječenja. Nakon početka liječenja imunološki sustav jača i može se boriti s infekcijom, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju **vrućicu** te neke od sljedećih simptoma:
- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeran nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

Ako Vi (ili Vaše dijete) dobijete bilo koji simptom infekcije i upale ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:
→ **Odmah obavijestite svog liječnika**. Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Bol i ukočenost u zglobovima, tegobe s kostima
U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju može se razviti bolest koja se zove *osteonekroza*. Kod te bolesti dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kosti. Osobe mogu biti sklonije toj bolesti:

- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koje se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunološki sustav jako oslabljen
- ako su pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- tupe bolove i probadanja u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:
→ **Obavijestite svog liječnika.**

Učinci na tjelesnu težinu, lipide u krvi i glukozu u krvi
Tijekom primjene terapije za HIV infekciju može doći do porasta tjelesne težine te razina lipida (masnoća) i glukoze (šećera) u krvi. To je dijelom povezano s poboljšanjem zdravstvenog stanja i načinom života, a ponekad i sa samim lijekovima za HIV infekciju. Liječnik će provesti pretrage kako bi utvrdio je li došlo do takvih promjena.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tivicay

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP".

Tivicay 10 mg filmom obložene tablete
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Tivicay 25 mg i 50 mg filmom obložene tablete

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tivicay sadrži
- Djelatna tvar je dolutegravir. Jedna tableta sadrži 10 mg, 25 mg ili 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija.
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, povidon, natrijev škroboglikolat, natrijev stearilfumarat, djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk i za 25 mg i 50 mg tablete, žuti željezov oksid (E172).

Kako Tivicay izgleda i sadržaj pakiranja
Tivicay 10 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne tablete bijele boje s oznakom „SV 572“ s jedne strane i „10“ s druge strane. Boca sadrži sredstvo za sušenje koje smanjuje količinu vlage. Nakon otvaranja boce, sredstvo za sušenje ostavite u boci i nemojte ga uklanjati.

Tivicay 25 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne tablete blijedo žute boje s oznakom „SV 572“ s jedne strane i „25“ s druge strane.

Tivicay 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne tablete žute boje s oznakom „SV 572“ s jedne strane i „50“ s druge strane.

Filmom obložene tablete dolaze u bocama koje sadrže 30 ili 90 tableta. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tivicay 5 mg tablete za oralnu suspenziju

dolutegravir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama (ili Vašem djetetu, ako je ono bolesnik). Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tivicay i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tivicay
3. Kako uzimati Tivicay
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tivicay
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Uključene su i upute za primjenu korak po korak

1. Što je Tivicay i za što se koristi

Tivicay sadrži djelatnu tvar dolutegravir. Dolutegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze*.

Tivicay se koristi za liječenje **infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije)** u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od navršena 4 tjedna ili više, tjelesne težine od najmanje 3 kg.

Tivicay ne može izliječiti HIV infekciju; on smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Samim time povećava i broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Sve osobe neće jednako odgovoriti na liječenje lijekom Tivicay. Vaš će liječnik nadzirati učinkovitost liječenja.

Tivicay se uvijek primjenjuje u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (*kombinirana terapija*). Kako biste HIV infekciju držali pod kontrolom i spriječili pogoršanje bolesti, morate nastaviti uzimati sve lijekove, osim ako Vam liječnik ne kaže da prestanete uzimati neki od njih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tivicay

Nemojte uzimati Tivicay:
- ako ste Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik) alergični na dolutegravir ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate lijek koji se zove fampridin (također poznat kao dalfampridin; koristi se u multipla sklerozi)

→ Ako mislite da se nešto od ovoga odnosi na Vas (ili Vaše dijete), obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza
Pripazite na važne simptome
U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se razviti i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- simptome infekcija i upala
- bol i ukočenost u zglobovima te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti dok se Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik) liječite lijekom Tivicay.

→ **Pročitajte informacije u dijelu 4. ove upute.**

Djeca
Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 4 tjedna, djeci tjelesne težine manje od 3 kg ni djeci s HIV infekcijom otpornom na druge lijekove slične lijeku Tivicay. Primjena Tivicay tableta za oralnu suspenziju u djece mlađe od 4 tjedna ili tjelesne težine manje od 3 kg još nije ispitana.

Djeca moraju **dolaziti na sve dogovorene liječničke preglede** (*pogledajte odlomak „Djeca i adolescenti“ u dijelu 3. za više informacija*).

Drugi lijekovi i Tivicay
Obavijestite svog liječnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate, nedavno ste uzeli ili planirate uzeti bilo koje druge lijekove.

Tivicay se ne smije uzimati s ovim lijekom:

- fampridin (također poznat kao dalfampridin), koristi se kod **multiple skleroze**.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Tivicay ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. I Tivicay može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.
Obavijestite svog liječnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate neki od lijekova *sa sljedećeg popisa*:

- metformin, koji se koristi za liječenje **šećerne bolesti**
- lijekove koji se zovu **antacidi**, a koriste se za liječenje **probavnih smetnji** i **žgaravice. Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.)*
- nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. **Ako Tivicay uzimate s hranom,** možete uzeti nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij istodobno kad i Tivicay. **Ako Tivicay ne uzimate s hranom, ne smijete uzeti nadomjesni ili multivitaminski pripravak koji sadrži kalcij, željezo ili magnezij** unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.*)
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin ili tipranavir/ritonavir, koji se koriste za liječenje **HIV infekcije**
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC) i drugih **bakterijskih infekcija**
- fenitoin i fenobarbital, koji se koriste za liječenje **epilepsije**
- okskarbazepin i karbamazepin, koji se koriste za liječenje **epilepsije** ili **bipolarnog poremećaja**
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek za liječenje **depresije.**

→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate neki od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu lijeka ili dogovoriti dodatne kontrolne preglede.

Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i prednostima liječenja lijekom Tivicay.

Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili planirate trudnoću. Vaš će liječnik preispitati mogućnosti liječenja. Nemojte prestati uzimati lijek Tivicay bez savjetovanja s liječnikom jer možete naštetiti sebi i svojem nerođenom djetetu.

Dojenje
Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Male količine sastojaka lijeka Tivicay mogu prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima
Tivicay može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost reagiranja.
→ **Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

Tivicay sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tivicay

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli
- **Uobičajena doza za odrasle** je 30 mg (šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg) **jedanput na dan**.
- Ako uzimate i neke **druge lijekove**, doza je 30 mg (šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg) **dvaput na dan.**
- **Za HIV otporan** na druge lijekove slične lijeku Tivicay, uobičajena doza je 30 mg (šest tableta za oralnu suspenziju od 5 mg) **dvaput na dan.**

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Tivicay za Vas.

Djeca i adolescenti
- **Dozu lijeka Tivicay za djecu** treba prilagođavati s porastom dobi i tjelesne težine.
  → Stoga je važno da djeca **dolaze na sve dogovorene liječničke preglede**.
- Djeca i adolescenti tjelesne težine od najmanje 20 kg mogu uzimati dozu namijenjenu odraslim osobama, koja iznosi 30 mg jedanput na dan ili 15 mg dvaput na dan. Vaš će liječnik odlučiti kako treba primjenjivati Tivicay.
- Za djecu u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine između 3 kg i 20 kg liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Tivicay na temelju njihove tjelesne težine i dobi.
- Ako se tablete uzimaju cijele s vodom, djeca **ne smiju progutati više od jedne tablete odjednom**, kako bi se smanjio rizik od gušenja.
- Tivicay se **ne smije** davati djeci i adolescentima s **HIV infekcijom otpornom** na druge lijekove slične lijeku Tivicay.

Kako uzimati tablete za oralnu suspenziju
- Tablete za oralnu suspenziju mogu se rastopiti u pitkoj vodi ili progutati cijele s pitkom vodom. Količina vode u kojoj se tablete rastapaju ovisi o broju propisanih tableta. Tablete se prije primjene moraju potpuno rastopiti.
  Za informacije o tome kako rastopiti i primijeniti tablete uz pomoć dozirne čašice i štrcaljke za usta koje su priložene u ovom pakiranju **pogledajte zasebne upute za primjenu**.
- **Nemojte** žvakati, rezati niti drobiti tablete.
- Tivicay se može uzimati **s hranom ili bez nje**. Ako Tivicay uzimate dvaput na dan, liječnik će Vam možda savjetovati da ga uzimate s hranom.

Tivicay je dostupan i u obliku **filmom obloženih tableta**. Filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju nisu iste – stoga **nemojte prelaziti** s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju ili obratno bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Antacidi
Antacidi, lijekovi za **probavne smetnje** i **žgaravicu**, mogu spriječiti apsorpciju lijeka Tivicay u tijelo i tako umanjiti njegovu učinkovitost.
Ne smijete uzeti antacid unutar 6 sati prije primjene lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene. Drugi lijekovi koji smanjuju količinu kiseline u želucu, poput ranitidina i omeprazola, mogu se uzimati istodobno s lijekom Tivicay.
→ Obratite se liječniku za dodatne savjete o uzimanju antacida zajedno s lijekom Tivicay.

Nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij
Nadomjesni ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu spriječiti apsorpciju lijeka Tivicay u tijelo i tako oslabiti njegovu djelotvornost.
Ako Tivicay uzimate s hranom, možete uzeti nadomjesne ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij istodobno kad i Tivicay. **Ako Tivicay ne uzimate s hranom, ne smijete uzeti nadomjesni ili multivitaminski pripravak** unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Tivicay i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene.
→ Za dodatne savjete o uzimanju nadomjesnih ili multivitaminskih pripravaka koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij zajedno s lijekom Tivicay, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ako primijenite više lijeka Tivicay nego što ste trebali
Ako Vi (ili Vaše dijete) slučajno uzmete previše Tivicay tableta, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.** Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Tivicay.

Ako zaboravite uzeti Tivicay
Ako Vi (ili Vaše dijete) propustite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Nemojte prestati uzimati Tivicay bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.
Uzimajte Tivicay onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte ga prestati uzimati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije
One su manje česte u osoba koje uzimaju Tivicay. Znakovi uključuju:
- kožni osip
- visoku tjelesnu temperaturu (*vrućicu*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili ustiju (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolove u mišićima ili zglobovima

→ **Odmah se javite liječniku.** Liječnik će možda napraviti pretrage jetre, bubrega ili krvi te Vam može reći da prestanete uzimati Tivicay.

Vrlo česte nuspojave
Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba:**
- glavobolja
- proljev
- mučnina.

Česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba:**
- osip
- svrbež (*pruritus*)
- povraćanje
- bol u trbuhu (*bol u abdomenu*)
- nelagoda u trbuhu (*abdomenu*)
- povećanje tjelesne težine
- nesanica
- omaglica
- neuobičajeni snovi
- depresija (osjećaji duboke tuge i bezvrijednosti)
- tjeskoba
- nedostatak energije (*umor*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- povišene razine jetrenih enzima
- povišene razine mišićnih enzima (*kreatin fosfokinaze*).

Manje česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba:**
- upala jetre (*hepatitis*)
- pokušaj samoubojstva*
- suicidalne misli*
- napadaj panike
- bol u zglobovima
- bol u mišićima

**osobito u bolesnika koji su prije imali depresiju ili probleme s mentalnim zdravljem*

Rijetke nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba:**
- zatajenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica ili neuobičajeno tamnu mokraću)
- povišene razine bilirubina (pokazatelja jetrene funkcije) u krvi

- samoubojstvo (osobito u bolesnika koji su prije imali depresiju ili probleme s mentalnim zdravljem)

→ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve probleme s mentalnim zdravljem (pogledajte i druge prethodno navedene probleme s mentalnim zdravljem).

Nuspojave nepoznate učestalosti
Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka:
- stanje kod kojega dolazi do neispravnog oblikovanja crvenih krvnih stanica (*sideroblastična anemija*).

Simptomi infekcije i upale
Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Takve infekcije mogle su biti „neprimjetne“ pa ih oslabljen imunološki sustav nije prepoznao prije početka liječenja. Nakon početka liječenja imunološki sustav jača i može se boriti s infekcijom, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju **vrućicu** te neke od sljedećih simptoma:
- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:
- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeran nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

Ako Vi (ili Vaše dijete) dobijete bilo koji simptom infekcije i upale ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:
→ **Odmah obavijestite svog liječnika**. Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Bol i ukočenost u zglobovima, tegobe s kostima
U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju može se razviti bolest koja se zove *osteonekroza*. Kod te bolesti dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kosti. Osobe mogu biti sklonije toj bolesti:
- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koje se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunološki sustav jako oslabljen
- ako su pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:
- ukočenost zglobova
- tupe bolove i probadanja u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:
→ **Obavijestite svog liječnika.**

Učinci na tjelesnu težinu, lipide u krvi i glukozu u krvi
Tijekom primjene terapije za HIV infekciju može doći do porasta tjelesne težine te razina lipida (masnoća) i glukoze (šećera) u krvi. To je dijelom povezano s poboljšanjem zdravstvenog stanja i načinom života, a ponekad i sa samim lijekovima za HIV infekciju. Liječnik će provesti pretrage kako bi utvrdio je li došlo do takvih promjena.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tivicay

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP".

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tivicay sadrži
- Djelatna tvar je dolutegravir. Jedna tableta sadrži 5 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija.
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, povidon, natrijev škroboglikolat, koloidni silicijev dioksid i mikrokristalična celuloza, krospovidon, natrijev stearilfumarat, kalcijev sulfat dihidrat, sukraloza, okus jagoda i šlaga, titanijev dioksid (E171), hipromeloza i makrogol.

Kako Tivicay izgleda i sadržaj pakiranja
Tivicay 5 mg tablete za oralnu suspenziju su okrugle, bikonveksne tablete bijele boje s oznakom „SV H7S“ s jedne strane i „5“ s druge strane. Boca sadrži sredstvo za sušenje koje smanjuje količinu vlage. Nakon otvaranja boce, sredstvo za sušenje ostavite u boci i nemojte ga uklanjati.

Tablete za oralnu suspenziju dolaze u bocama koje sadrže 60 tableta.

U pakiranju se nalaze i dozirna čašica te štrcaljka za usta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Upute za primjenu korak po korak

Prije davanja doze lijeka pročitajte ove upute za primjenu.
Slijedite navedene korake i upotrijebite pitku vodu da biste pripremili i dali dozu dojenčetu ili djetetu koje ne može progutati tablete.

Važne informacije

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao zdravstveni radnik. Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom ako niste sigurni.

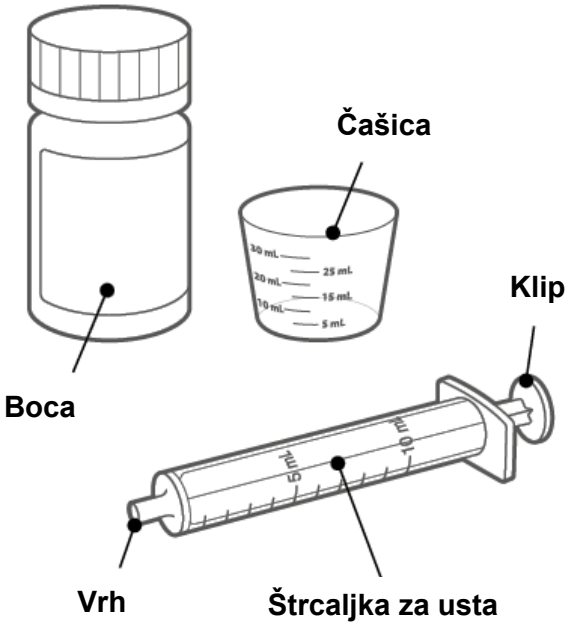
Nemojte žvakati, rezati niti drobiti tablete.

Ako zaboravite primijeniti dozu lijeka, učinite to čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i primijenite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte dati 2 doze istodobno niti primijeniti dozu veću od one koju je propisao zdravstveni radnik.

Ako primijenite previše lijeka, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.

Ako Vaše dijete može progutati tablete i preferira takav načinu uzimanja lijeka, možete preskočiti sljedeće korake.

.



U pakiranju se nalaze:

- boca koja sadrži 60 tableta
- pribor za doziranje:
    - **čašica**: upotrijebite je za pripremu i davanje lijeka **djeci.**
    - **štrcaljka za usta**: upotrijebite je za davanje lijeka **dojenčadi.**

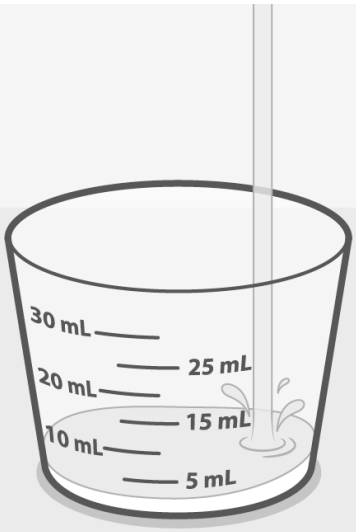
Također će Vam trebati:

- čista pitka voda

Priprema

1. Ulijte vodu

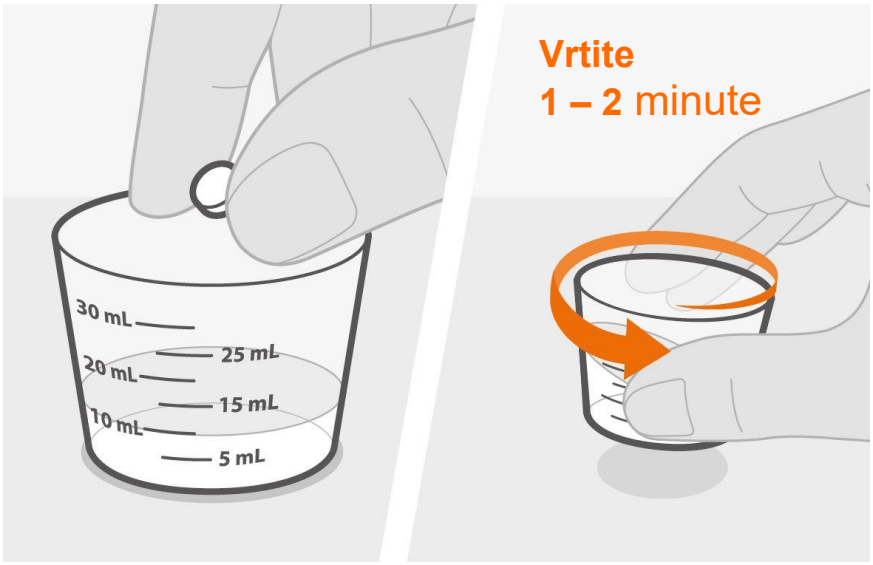
Vodič za volumen vode						
Broj tableta	1	2	3	4	5	6
Volumen vode	5 ml			10 ml		



- Ulijte čistu vodu za piće u čašicu.
  Prikazani vodič za volumen vode pokazuje koliko je vode potrebno za propisanu dozu.

Upotrijebite isključivo običnu vodu za piće.
Nemojte upotrijebiti nijedno drugo piće ili hranu za pripremu doze.

2. Pripremite lijek



- Ubacite propisan broj tableta u vodu.

- Nježno vrtite čašicu 1 - 2 minute da bi se tablete rastopile. Lijek će postati mutan. Pripazite da ne prolijete nimalo lijeka.

- Provjerite je li lijek spreman. Ako primijetite bilo kakve grudice lijeka, nastavite vrtjeti čašicu dok ne nestanu.

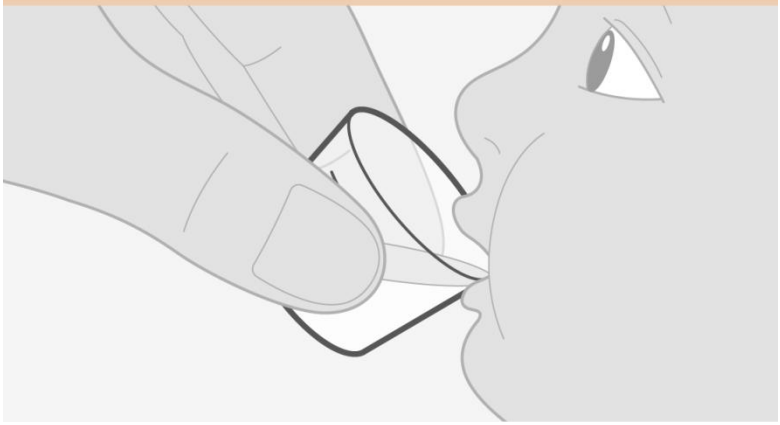
Ako prolijete malo lijeka, očistite to što ste prolili.
Bacite ostatak pripremljenog lijeka i pripremite novu dozu.

Lijek morate primijeniti unutar 30 minuta nakon pripreme doze. Ako je prošlo više od 30 minuta, izlijte otopinu, isperite čašicu i pripremite novu dozu lijeka.

Primjena lijeka

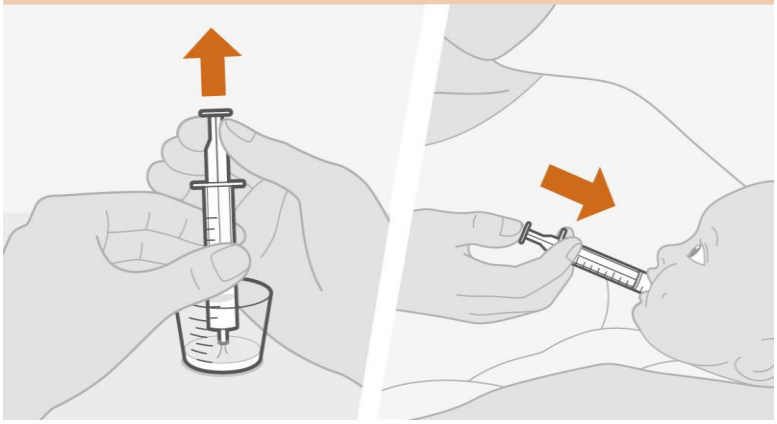
3. Primijenite lijek

Davanje lijeka djetetu



- Dijete mora biti u uspravnom položaju. Dajte mu sav lijek koji ste pripremili.
- Ulijte još 5 ml pitke vode u čašicu, zavrtite je nekoliko puta i dajte djetetu da sve popije.
- Ako preostane imalo lijeka, ponovite prethodni postupak ispiranja čašice kako biste sigurni da je dijete dobilo cijelu dozu.

Davanje lijeka dojenčetu



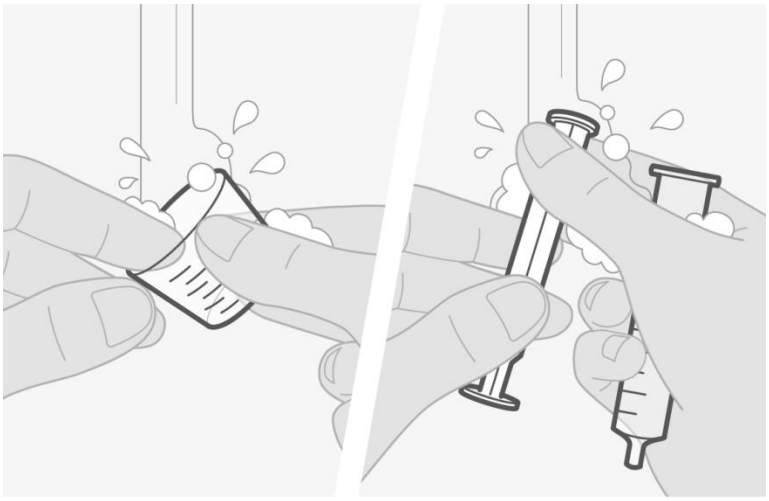
- Uronite vrh štrcaljke za usta u pripremljen lijek i uvucite sav lijek u štrcaljku za usta povlačenjem klipa.

- Stavite vrh štrcaljke u djetetova usta i prislonite ga uz unutarnju stranu njegova obraza. Nježno pritišćite klip prema dolje da biste polako primijenili dozu.
- Ulijte još 5 ml pitke vode u čašicu i zavrtite je nekoliko puta. Uvucite preostali lijek u štrcaljku za usta i dajte sve dojenčetu.
- Ako preostane imalo lijeka, ponovite prethodni postupak ispiranja čašice kako biste sigurni da je dojenče dobilo cijelu dozu.

Pričekajte da dijete proguta lijek.

Čišćenje

4. Očistite pribor za doziranje



- Operite čašicu vodom.
- Izvucite klip iz štrcaljke za usta i operite svaki dio zasebno u vodi. Pričekajte da se svi dijelovi potpuno osuše prije nego što vratite klip u štrcaljku i pospremite pribor.
- Sav upotrijebljen pribor mora biti čist za pripremu sljedeće doze.

Informacije o čuvanju

Čuvajte tablete u boci. Držite bocu čvrsto zatvorenom.

Boca sadrži spremnik sa sredstvom za sušenje, koje pomaže održati tablete suhima. **Nemojte** pojesti sredstvo za sušenje. **Nemojte** ukloniti sredstvo za sušenje iz boce.

Čuvajte sve lijekove izvan dohvata djece.

Informacije o zbrinjavanju

Kad potrošite sve tablete u boci ili ih više ne trebate, bacite bocu, čašicu i štrcaljku za usta. Zbrinite ih u skladu s lokalnim smjernicama za odlaganje kućnog otpada.

U sljedećem ćete pakiranju dobiti novu čašicu i štrcaljku za usta.