

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tivicay 10 mg comprimate filmate

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

Tivicay 25 mg comprimate filmate

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

Tivicay 50 mg comprimate filmate

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 10 mg conține sodiu 1 mg.

Fiecare comprimat de 25 mg conține sodiu 2 mg.

Fiecare comprimat de 50 mg conține sodiu 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimat).

Tivicay 10 mg comprimate filmate

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

Tivicay 25 mg comprimate filmate

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

Tivicay 50 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tivicay este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umene (Human Immunodeficiency Virus -HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Adulți

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

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi.

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

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

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg (un comprimat) de două ori pe zi.

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

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

Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza de dolutegravir recomandată adolescenților (cu vârsta între 12 și sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți.

Copii cu vârsta între 6 și sub 12 ani

Doza de dolutegravir recomandată la copii (cu vârsta între 6 și sub 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 15 kg) cu infecție cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază este determinată în funcție de greutatea copilului. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la copii. Recomandările privind stabilirea dozei în funcție de greutate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 Recomandări privind dozele la copii

Greutate (kg)	Doză
15 - < 20	20 mg o dată pe zi (alcătuită din două comprimate de 10 mg)
20 - < 30	25 mg o dată pe zi
30 - < 40	35 mg o dată pe zi (alcătuită dintr-un comprimat de 25 mg și unul de 10 mg)
≥40	50 mg o dată pe zi

Recomandarea privind posologia pentru comprimatele de 10 mg, menționată în tabelul 1, trebuie respectată. Prin urmare, doza de 50 mg o dată pe zi nu trebuie administrată sub formă de 5 comprimate a câte 10 mg (vezi pct 5.2).

Doze omise

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dolutegravir la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea corporală sub 15 kg nu a fost încă stabilită. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la copii și adolescenți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozajul.

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Atenționare specială privind rezistența la clasa inhibitorilor de integrază

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

Este incert în ce măsură dolutegravir oferă eficacitate suplimentară în prezența acestui profil de rezistență (vezi punctul 5.2).

Reacții de hipersensibilitate

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

Sindromul de reactivare imună

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

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

Infecții oportuniste

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

Interacțiuni medicamentoase

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

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

Osteonecroză

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

Lamivudină și dolutegravir

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir

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

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către UGT1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, gpP și BCRP; prin urmare, medicamentele care induc aceste enzime, pot scădea concentrația plasmatică a dolutegravir și reduce efectul terapeutic al dolutegravir (vezi Tabelul 2). Administrarea concomitentă a dolutegravir împreună cu alte medicamente care inhibă aceste enzime, poate crește concentrația plasmatică a dolutegravir (vezi Tabelul 2).

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite antiacide (vezi Tabelul 2).

Efectul dolutegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

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

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

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

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale selectate sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile dintre dolutegravir și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 2 (creșterea este indicată prin "↑", scăderea - prin "↓", nicio modificare - prin "↔", aria de sub curba variației

în timp a concentrației plasmatice - prin "ASC", concentrația plasmatică maximă observată - prin " C_{max} ", concentrația la sfârșitul intervalului de dozare prin " C_t ").

Tabelul 2 Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Agenți antivirali HIV-1		
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Etravirină fără inhibitori de protează potențați	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88% Etravirina ↔ (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Etravirina fără inhibitori de protează potențați a redus concentrația plasmatică a dolutegravir. Doza recomandată de dolutegravir pentru adulți este de 50 mg de două ori pe zi pentru administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează potențați. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Dolutegravir nu trebuie utilizat împreună cu etravirina fără administrarea concomitentă de atazanavir/ ritonavir, darunavir/ ritonavir sau lopinavir/ ritonavir la pacienți rezistenți la IIN (vezi mai jos în tabel).
Lopinavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir/ ritonavir+etravirină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_t ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75% Efavirenz ↔ (grupuri de control istorice) (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu efavirenz. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ efavirenz (vezi pct. 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar datorită inducției, este de așteptat o scădere a expunerii sistemice observate ca și în cazul efavirenz).	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu nevirapina. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ nevirapina (vezi pct. 4.4).

Rilpivirina	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (grupuri de control istorice) (inhibiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Tivicay nu trebuie administrat în doze mai mari de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi punctul 5.2) datorită lipsei datelor.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei. Tivicay nu trebuie administrat în doze mai mari de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu atazanavir (vezi punctul 5.2) datorită lipsei datelor.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, în contextul administrării concomitente cu tipranavir/ritonavir. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei.

Alți agenți antivirali		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir nu a modificat concentrația plasmatică a dolutegravir într-o măsură relevantă clinic. Dolutegravir nu a modificat concentrația plasmatică a daclatasvir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți		
<i>Blocante ale canalelor de potasiu</i>		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină)	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmaticice crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului OCT2; administrarea concomitentă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu dolutegravir este contraindicată.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu carbamazepină. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienți rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, alternative la carbamazepină.
Oxcarbamazepina Fenitoina Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A este de așteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu acești inductori metabolici. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienții rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinații alternative care nu includ acești inductori metabolici.
<i>Agenți antifungici derivați de azol</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei. Ținând cont de datele aferente altor inhibitori CYP3A4 nu se estimează o creștere marcantă.
<i>Produse pe bază de plante</i>		
Sunătoare	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A este de așteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu sunătoare. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. Pentru pacienții rezistenți la IIN se vor folosi, unde este posibil, combinații alternative care nu include sunătoare.
<i>Antiacide și suplimente</i>		
Antiacide care conțin magneziu/ aluminiu	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Legături complexe cu ioni polivalenti)	Antiacidele care conțin magneziu/ aluminiu trebuie administrate la distanța față de administrarea de dolutegravir (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).

Suplimente de calciu	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele trebuie administrate la distanța față de administrarea de dolutegravir (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Suplimente de fier	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Multivitamine	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32 (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antidiabetice</i>		
Metformina	Metformina ↑ Atunci când este administrat concomitent cu 50mg dolutegravir o dată pe zi: Metformin ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Atunci când este administrat concomitent cu 50mg dolutegravir de două ori pe zi: Metformin ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei. La pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir, datorită creșterii riscului de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată ca urmare a concentrației crescute de metformină (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu rifampicina în contextul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. La copii, doza cu administrare o dată pe zi, stabilită în funcție de greutatea corporală, trebuie administrată de două ori pe zi. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (inducția enzimelor CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.

	și UGT1A1)	
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) si Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (HL), asupra hormonului foliculostimulant (FSH) și asupra progesteronului. Ajustarea dozei de contraceptive orale nu este necesară, atunci când se administrează concomitent cu dolutegravir.
<i>Analgezice</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei fiecărui medicament.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu dolutegravir. Femeile aflate la vârsta fertilă care utilizează dolutegravir trebuie să folosească mijloace contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Datele preliminare dintr-un studiu de supraveghere au sugerat o incidență crescută a defectelor de tub neural (0,9 %) la mamele expuse la dolutegravir în momentul concepției, comparativ cu mamele expuse la tratamente care nu conțin dolutegravir (0,1 %). Incidența defectelor de tub neural în populația generală variază între 0,5-1 cazuri la 1000 de născuți vii (0,05-0,1%). Deoarece defectele de tub neural apar în primele 4 săptămâni ale dezvoltării fetale (când tuburile neurale sunt închise), acest risc potențial se referă la femeile expuse la dolutegravir în momentul concepției și în stadiile inițiale ale sarcinii. Din cauza riscului potențial de defecte de tub neural, dolutegravir nu poate fi utilizat în primul trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care nu există o alternativă.

Peste 1000 de rezultate ale expunerii femeilor gravide în al doilea și al treilea trimestru nu prezintă nicio dovadă de risc crescut de efecte malformative și negative fetale/neonatale. Deoarece mecanismul prin care dolutegravirul poate afecta sarcina la om este însă necunoscut, siguranța utilizării în al doilea și al treilea trimestru nu poate fi confirmată. Dolutegravir trebuie utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină numai dacă beneficiile preconizate justifică riscul potențial pentru făt.

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

Alăptare

Nu se cunoaște dacă dolutegravir se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția dolutegravir în lapte. La femeile de șobolan, care au primit o doză orală unică de 50 mg/kg la 10 zile postpartum, s-a detectat dolutegravir în lapte, în concentrații în general mai mari decât în sânge. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze în niciun caz copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

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

Tabelul 3 Reacții adverse

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

** Vezi mai jos sub Descrierea reacțiilor adverse selectate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor de laborator

S-au observat creșteri ale nivelului creatininei serice în prima săptămână de tratament cu dolutegravir, acesta rămânând stabil pe parcursul a 48 de săptămâni. O modificare medie de la valoarea inițială de 9,96 μmol/l a fost observată după 48 de săptămâni de tratament. Creșterile creatininei au fost similare indiferent de regimul terapeutic folosit. Aceste modificări nu sunt considerate ca fiind relevante clinic, deoarece nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

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

la cei al căror tratament anti-hepatita B a fost retras (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună

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

Copii și adolescenți

Pe baza datelor limitate disponibile la copii și adolescenți (cu vârsta între 6 și sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 15 kg), nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul cu dolutegravir este limitată.

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AX12.

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Activitate antivirală în culturi celulare

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

Activitatea antivirală în asociere cu alți agenți antivirali

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

Efectul serului uman

În ser uman 100 %, modificarea medie a concentrației proteinelor a fost de 75 ori, rezultând o valoare IC₉₀ de 0,064 μg/ml ajustată în funcție de proteine.

Rezistență

Rezistența in vitro

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

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

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

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

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

Rezistența in vivo

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

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

În prezența rezistenței la clasa integrazelor (studiul VIKING-3) următoarele mutații au fost selectate la 32 de pacienți cu eșec virusologic definit prin protocol (EVDP) până în săptămâna 24 și cu genotipuri pereche (toți fiind tratați cu dolutegravir 50 mg de două ori pe zi + agenți de fond optimizați): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), și N155H (n=1) și E157E/Q (n=1). Rezistența la inhibitori de integrază dezvoltată în cursul tratamentului a apărut, de obicei, la pacienții cu antecedente de mutație Q148 (la momentul inițial sau în antecedente). Alți cinci pacienți au prezentat EVDP între săptămânile 24 și 48, iar 2 dintre aceștia 5 au prezentat mutații apărute în urma tratamentului. Au fost observate mutații apărute în urma tratamentului sau mutații mixte L74I (n=1), N155H (n=2).

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

Efecte asupra electrocardiograamei

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

Eficacitate și siguranța clinică

Pacienți netratați anterior

Eficacitatea dolutegravir la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost tratați anterior, se bazează pe analizele datelor din săptămâna 96 ce provin din două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SPRING-2 (ING113086) și SINGLE (ING114467). Aceasta este susținută de datele din săptămâna 96 ce provin dintr-un studiu deschis, randomizat și controlat activ FLAMINGO (ING114915) și date suplimentare ce provin din cadrul studiului deschis SINGLE la 144 de săptămâni. Eficacitatea dolutegravir în combinație cu lamivudină la adulți este susținută de datele privind criteriul final principal din săptămâna 48, în cadrul a două studii identice de 148 de săptămâni, randomizate, multicentrice, dublu-orb și de non-inferioritate, GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543).

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

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

Criteriul final principal de evaluare și alte rezultate din săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) ale studiilor SPRING-2 și SINGLE sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Răspunsul în studiile SPRING-2 și SINGLE la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50

copii/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg, o dată pe zi + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg, de 2 ori pe zi + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC, o dată pe zi N=414	EFV/TDF/FTC o dată pe zi N=419
ARN HIV-1 <50 copii/mL	88%	85%	88%	81%
Diferența de tratament *	2,5% (Î 95% : -2,2%, 7,1%)		7,4% (Î 95% : 2,5%, 12,3%)	
Absența răspunsului virologic†	5%	8%	5%	6%
ARN HIV-1 <50 copii/mL în funcție de co-variabilele la momentul inițial				
Încărcătura virală la momentul inițial (cps/mL)				
≤100000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 și <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Terapie NRTI de bază				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sex				
Masculin	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminin	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă				
Caucasian	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro –American/African Indigen/Alta	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârsta (ani)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Modificarea medie a CD4 față de momentul inițial	230	230	246‡	187‡
* Ajustat pentru factorii de stratificare de la momentul inițial. † Include subiecți care au trecut de la BR la o clasă nouă sau care au schimbat BR nepermis conform protocolului sau datorită lipsei de eficacitate constatate înainte de săptămâna 48 (doar pentru studiul SPRING-2), subiecți care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48 datorită lipsei de eficacitate sau pierderii eficacității și subiecți care prezintă ≥50 de copii în intervalul de 48 de săptămâni. ‡ Media ajustată a diferenței de tratament a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p<0,001)				

La săptămâna 48, dolutegravir a prezentat rezultate non- inferioare față de raltegravir în studiul SPRING-2, iar în studiul SINGLE dolutegravir + ABC/3TC a prezentat rezultate superioare față de efavirenz/ TDF/ FTC (p=0,003), date prezentate în tabelul 4 de mai sus. În studiul SINGLE, timpul median până la supresia virală a fost mai scurt la pacienții tratați cu dolutegravir (28 zile în comparație cu 84 zile, (p<0,0001, analiză pre-specificată și ajustată pentru multiplicitate).

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

de 325 în comparație cu 281 celule/ mm³. La 144 de săptămâni din cadrul studiului deschis SINGLE, supresia virusologică a fost menținută, brațul de tratament cu dolutegravir + ABC/3TC (71%) a prezentat rezultate superioare față de brațul de tratament cu EFV/ TDF/ FTC (63%), diferența în funcție de tratament a fost 8.3% (2.0, 14.6).

În cadrul studiului FLAMINGO (ING114915), un studiu deschis, randomizat și controlat activ, la 484 adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, li s-a administrat fie o doză de dolutegravir 50 mg o dată pe zi (n=242) fie darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi (n=242), ambele administrate fie cu ABC/3TC sau cu TDF/FTC. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților a fost de 34 ani, 15% erau femei, 28 % non-caucazieni, 10 % prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/ sau C, iar 3% erau încadrați în Clasa C- CDC; aceste caracteristici au fost similare în cadrul grupurilor de tratament. Supresia virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/mL) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (90%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (83%) la 48 de săptămâni. Diferența ajustată în proporție și ÎI 95% au fost 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. La 96 de săptămâni, supresia virusologică în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (80%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (68%), (diferența în funcție de tratament ajustată: [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2]).

În cadrul studiilor GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543), studii identice, cu durata de 148 de săptămâni, randomizate, dublu-orb, 1433 adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, au fost randomizați, fie pentru o schemă dublă de tratament formată din dolutegravir 50 mg plus lamivudină 300 mg, o dată pe zi, fie pentru o schemă triplă de tratament constând în dolutegravir 50 mg o dată pe zi cu doze fixe TDF/FTC. Subiecții au fost înrolați având la screening-ul plasmei valori ale HIV-1 RNA de 1000 c/ml până la ≤ 500 000 c/ml. La momentul inițial, în analiza globală, vârsta medie a pacienților a fost de 33 ani, 15% erau femei, 32% non-caucazieni, 6% prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C, iar 9% erau încadrați în Stadiul 3 CDC. Aproximativ 1 din 3 pacienți era infectat cu un subtip non-B HIV; aceste caracteristici au fost similare în cadrul grupurilor de tratament. Supresia virusologică (HIV-1 RNA < 50 copii/ml) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir plus lamivudină nu a fost inferioară grupului tratat cu dolutegravir plus TDF/FTC la 48 de săptămâni, așa cum sunt prezentate datele în Tabelul 5. Rezultatele obținute în urma analizei globale au fost în conformitate cu cele obținute în cadrul studiilor individuale, pentru care criteriul final principal de evaluare a fost îndeplinit. Diferența ajustată a fost de -2,6% (ÎI 95%: - 6,7; 1,5) pentru GEMINI-1 și de -0,7% (ÎI 95%: -4,3; 2,9) pentru GEMINI-2, cu o limită de non-inferioritate prespecificată de 10%.

Tabelul 5 Răspunsul (algoritm instantaneu, <50 copii/ml) în studiile GEMINI 1 + 2, date centralizate.

	DTG + 3TC (N=716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Toți pacienții	655/716 (91)	669/717 (93)
	diferența ajustată -1,7% (ÎI 95-4,4; 1,1) ^a	
Cu BL HIV-1 RNA		
≤100000 copii/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100000 copii/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
Cu CD4+		
≤200 c/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Cu subtipul HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound până în săptămâna 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de momentul inițial până la săptămâna 48, c/ mm ³	224	217

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

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

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

Pe parcursul celor 96 săptămâni în cadrul studiilor SPRING-2 și FLAMINGO și celor 144 săptămâni din cadrul studiului SINGLE, nu au fost identificate cazuri de rezistență inițială apărută în urma tratamentului cu medicamente aparținând clasei de integrale sau INRT în brațele de tratament cu dolutegravir. Pentru brațele de comparație s-a constatat aceeași lipsă a rezistenței apărute în urma tratamentului la pacienții tratați cu darunavir/r în cadrul studiului FLAMINGO. În cadrul studiului SPRING-2, patru pacienți aparținând brațului de tratament cu RAL au prezentat eșec terapeutic datorită mutațiilor INRT majore și unul datorită rezistenței la raltegravir; în cadrul studiului SINGLE, șase pacienți aparținând brațului de tratament cu EFV/TDF/FTC au prezentat eșec terapeutic datorită mutațiilor asociate cu rezistența la NINRT și unul a dezvoltat o mutație INRT majoră. Pe parcursul celor 48 de săptămâni în cadrul studiilor GEMINI-1 și GEMINI-2, nu au fost observate cazuri de rezistență apărută în urma tratamentului la clasa inhibitorilor de integrale sau la clasa INRT pentru ambele brațe de comparație, DTG+3TC sau DTG+ TDF/FTC.

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

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

Rezultatele în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) pentru studiul SAILING sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6 Răspunsul în studiul SAILING la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/mL)

	Dolutegravir 50 mg o dată pe zi + BR N=354§	RAL 400 mg de 2 ori pe zi + BR N=361§
ARN HIV-1 <50 copii/ml	71%	64%
Diferența în funcție de tratament ajustată [‡]	7,4% (ÎI 95% : 0,7%, 14,2%)	
Absența răspunsului virusologic	20%	28%
ARN HIV-1 <50 copii/mL în funcție de co-variabilele la momentul inițial		
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/mL)		
≤ 50000 copii/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 copii/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ la momentul inițial (celule/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 și <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 și <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥ 350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Tratament de fond		
Scor Sensibilitate Genotipică* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Scor Sensibilitate Genotipică * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Utilizarea de DRV în tratamentul de fond		

Fără utilizare de DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Utilizare de DRV cu mutații IP primare	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Utilizare de DRV fără mutații IP primare	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sex		
Masculin	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Feminin	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasă		
Caucasian	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-American/African Indigen/Alta	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Vârsta (ani)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Subtipul HIV		
Clada B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clada C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Altele†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Creșterea medie a numărului de celule CD4+ T (celule/mm ³)	162	153
‡ ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial. § 4 subiecți au fost excluși din analiza eficacității datorită compromiterii integrității datelor la unul din centrele de studiu * Scorul pentru sensibilitate genotipică (SSG1) a fost definit ca numărul total de ART în BR la care izolatele virale ale subiectului au demonstrat sensibilitate la momentul inițial în baza analizelor de rezistență genotipică. † Alte subtipuri incluse: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), toate celelalte <10.		

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

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

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

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

Modificarea medie a ARN HIV în ziua a 8-a față de momentul inițial (criteriul final principal de evaluare) a fost de -1,4log₁₀ copii/mL (ÎI 95 % -1,3 - -1,5log₁₀, p < 0,001). Răspunsul a fost asociat cu tipul mutației de rezistență la INI, așa cum se arată în Tabelul 7.

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

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

În cazul pacienților care nu au prezentat mutații primare la momentul inițial (N=60) (de exemplu tratament curent eșuat fără RAL/EVG) a fost o reducere a încărcării virale de 1,63 log₁₀ în ziua 8.

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

Răspunsul a fost mai scăzut atunci când mutația Q148 era prezentă și la momentul inițial și în special, în prezența unui număr ≥ 2 de mutații secundare, Tabelul 8. Scorul de sensibilitate generală (SSG) a tratamentului de fond optimizat (TFO) nu a fost asociat nici cu răspunsul din săptămâna 24, nici cu răspunsul din săptămâna 48.

Tabelul 8 Răspunsul în funcție de rezistența observată la momentul inițial, VIKING-3, Populația RV (ARN HIV-1 <50 c/ml, algoritm instantaneu)

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Într-un studiu multicentric, deschis, de fază I/II, cu durata de 48 săptămâni (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea Tivicay au fost evaluate în tratamente combinate la copiii și adolescenții (cu vârsta între 6 și sub 18 ani) cu infecție HIV-1, tratați anterior cu alte medicamente cu excepția celor din clasa INI. Subiecții au fost grupați pe categorii de vârstă, cărora li s-a administrat Tivicay (70 mg, fracționate în 35 mg de două ori pe zi, n=1; 50 mg o dată pe zi, n=5; 35 mg o dată pe zi, n=6; 25 mg o dată pe zi, n= 8 și 20 mg o dată pe zi, n=3) plus TFO.

Tabelul 9 Activitatea virusologică (algoritm instantaneu) și imunologică a tratamentului la subiecții cu vârsta ≥ 6 ani în studiul P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg o dată pe zi + TFO	
	Cohorta I (cu vârsta între 12 și <18 ani) (n=23)	Cohorta IIA (cu vârsta între 6 și <12 ani) (n=23)
ARN HIV-1 <50 copii/mL la 24 de săptămâni, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
ARN HIV-1 <50 copii/mL la 48 de săptămâni, n (%)	14 (61%)	-
ARN HIV-1 <400 copii/mL la 24 de săptămâni, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
ARN HIV-1 <400 copii/mL la 48 de săptămâni, n (%)	17 (74%)	-
Absența răspunsului virusologic	6	3
Număr de celule CD4+		
Modificarea mediană față de momentul inițial, celule/mm ³	84 ^a	209 ^b
Modificarea procentuală mediană față de momentul inițial	5% ^a	8% ^b

^a Pentru 22 de subiecți au fost disponibile date privind numărul de celule CD4+ la 48 de săptămâni

^b Pentru 21 de subiecți au fost disponibile date privind numărul de celule CD4+ la 24 de săptămâni

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Bioechivalența nu a fost demonstrată cu certitudine în urma administrării unui comprimat a 50 mg comparativ cu administrarea a 5 comprimate a câte 10 mg.

Prin urmare, doza de 50 mg o dată pe zi nu trebuie administrată sub formă de 5 comprimate a câte 10 mg.

Absorbție

Dolutegravir este absorbit rapid după administrare pe cale orală, cu un T_{max} mediu de 2 până la 3 ore după administrarea dozei în cazul comprimatelor.

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

Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a dolutegravir.

Distribuție

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

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

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

Metabolizare

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

Interacțiuni medicamentoase

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

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

Eliminare

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

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

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

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

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

combinație cu această doză crescută deoarece nu a fost stabilită siguranța pentru rezultanta expunerii dolutegravirului.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Farmacocinetica dolutegravir la 10 adolescenți (cu vârste între 12 și <18 ani) infectați cu HIV-1 și expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg Tivicay o dată pe zi a condus la o expunere a dolutegravir comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu Tivicay 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. Farmacocinetica a fost evaluată la 11 copii cu vârsta între 6 și 12 ani și a demonstrat că doza de 25 mg administrată o dată pe zi la pacienți cu greutatea de cel puțin 20 kg și de 35 mg administrată o dată pe zi la pacienți cu greutatea de cel puțin 30 kg a determinat un nivel de expunere la dolutegravir comparabil cu cel de la adulți. În plus, modelul de farmacocinetică populațională și analizele de simulare au demonstrat că tratamentul cu Tivicay comprimate în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) la copii cu vârsta de minimum 6 ani și cu greutatea de cel puțin 15 kg asigură un nivel de expunere comparabil celui observat la adulți (50 mg), intervalul cel mai mic de greutate cuprins între 15 și <20 kg corespunzând la 20 mg pe zi.

Vârșnici

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

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor

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

Sex

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

Rasă

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

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

Într-un studiu de evaluare a toxicității la puii de șobolan, administrarea de dolutegravir a determinat moartea a doi pui înainte de ablactare la doze de 75 mg/kg/zi. Pe durata de tratament anterioară ablactării, creșterea ponderală medie a fost redusă în acest grup, iar scăderea a persistat pe toată durata studiului pentru femele pe durata perioadei post-ablactare. Expunerea sistemică la această doză (conform ASC) la dolutegravir a fost de aproximativ 17-20 de ori mai mare decât la om la nivelul de expunere recomandat la copii și adolescenți. Nu s-au identificat alte organe țintă la pui comparativ cu adulții. În studiul de dezvoltare pre/post-natală la șobolan, valori reduse ale greutatei corporale la puiul în creștere au fost observate în timpul alăptării la doze toxice pentru mamă (de aproximativ 27 de ori nivelul de expunere observat la om obținut cu doza maximă recomandată la om).

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Povidonă (K29/32)

Amidonglicolat de sodiu

Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol

Talc

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Tivicay 10 mg comprimate filmate

5 ani

Tivicay 25 mg comprimate filmate

4 ani

Tivicay 50 mg comprimate filmate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Tivicay 10 mg comprimate filmate

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

Tivicay 25 mg și 50 mg comprimate filmate

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Tivicay 10 mg comprimate filmate

Fiecare flacon conține un agent deshidratant.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

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

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA SI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

Tivicay 10 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

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

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tivicay 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI 10 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 10 mg comprimate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 25 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tivicay 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 25 mg comprimate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE 50 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 50 mg comprimate filmate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PASTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tivicay 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI 50 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivicay 50 mg comprimate
dolutegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Tivicay și pentru ce se utilizează

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

Tivicay este utilizat în **tratamentul infecției HIV (virusul imunodeficienței umane)** la adulți, adolescenți și copiii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg.

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tivicay

Nu luați Tivicay:

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

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Fiți atenți la simptomele importante

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

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

Trebuie să cunoașteți care sunt semnele și simptomele importante la care trebuie să fiți atenți în cursul tratamentului cu Tivicay.

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

Protejați celelalte persoane

Infecția cu HIV se transmite prin contact sexual prin intermediul unei persoane infectate sau prin transferul sângelui infectat (de exemplu, prin folosirea în comun a acelor de seringă). Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 6 ani, cu o greutate corporală mai mică de 15 kg sau cu infecție HIV rezistentă la alte medicamente similare cu Tivicay. Utilizarea Tivicay la copii sub 6 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 15 kg nu a fost încă studiată.

Tivicay împreună cu alte medicamente

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

Nu luați Tivicay în combinație cu următorul medicament:

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

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați un tratament cu oricare dintre medicamentele din *lista de mai jos*:

- metformina, pentru tratamentul **diabetului zaharat**
- medicamente numite **antacide**, pentru tratamentul **indigestiei** și al **arsurilor la stomac**. **Nu luați un antacid** în cursul celor 6 ore înainte administrării Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. (Vezi, de asemenea, pct. 3)
- suplimente cu calciu, suplimente cu fier și multivitamine. **Nu luați suplimente cu calciu**, suplimente cu fier sau multivitamine în cursul celor 6 ore înainte administrării Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. (Vezi, de asemenea, pct. 3)
- etravirină, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapină sau tipranavir/ritonavir, pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- rifampicină, pentru tratamentul tuberculozei (TBC) și a altor **infecții bacteriene**
- fenitoină și fenobarbital, pentru tratamentul **epilepsiei**
- oxcarbamazepina și carbamazepina, pentru tratamentul **epilepsiei** sau al **tulburărilor bipolare**
- **Sunătoarea** (*Hypericum perforatum*), un remediu pe bază de plante pentru tratamentul **depresiei**.

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

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, dacă rămâneți gravidă sau dacă planificați să rămâneți gravidă:

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

Administrarea de Tivicay în momentul concepției sau în primele douăsprezece săptămâni de sarcină poate mări riscul unui tip de defect din naștere, numit defect de tub neural, de exemplu spina bifida (malformație a măduvei spinării).

Dacă puteți rămâne gravidă în timp ce luați Tivicay, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă de barieră (de exemplu, prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive, inclusiv comprimate contraceptive sau alte contraceptive hormonale (de exemplu, implanturi, injecții), pentru a preveni sarcina.

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

Alăptarea

Femeile care sunt HIV- pozitive nu trebuie să alăpteze, deoarece infecția HIV poate fi transmisă sugarului prin laptele matern.

Nu se cunoaște dacă ingredientele din Tivicay pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați:

→ **Discutați imediat cu medicul dumneavoastră.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

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

3. Cum să luați Tivicay

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

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

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

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

Doza de 50 mg trebuie administrată sub forma unui singur comprimat de 50 mg. Doza nu trebuie administrată sub formă de 5 comprimate a câte 10 mg.

Utilizarea la copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg pot lua doza pentru adulți, adică un comprimat (50 mg), o dată pe zi. Tivicay nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu **infecție HIV rezistentă** la alte medicamente similare Tivicay.

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, medicul dumneavoastră va decide care este doza corectă de Tivicay, în funcție de greutatea copilului dumneavoastră.

Medicamente antacide

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

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

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

Suplimentele cu calciu, suplimentele cu fier sau multivitaminele

Suplimentele cu calciu, suplimentele cu fier sau multivitaminele pot opri absorbția Tivicay în corpul dumneavoastră scăzându-i eficacitatea.

Nu luați suplimente cu calciu, suplimente cu fier sau multivitamine cu 6 ore înainte de administrarea Tivicay sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui.

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

Dacă luați mai mult Tivicay decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Tivicay

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dar, în cazul în care următoarea doză trebuie administrată în decurs de 4 ore, săriți doza uitată și luați următoarea doză, la ora obișnuită. Apoi, continuați tratamentul la fel ca înainte.

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

Nu încetați tratamentul cu Tivicay fără recomandarea medicului dumneavoastră

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții alergice

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

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

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

Reacții adverse foarte frecvente

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

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

Reacții adverse frecvente

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

- erupții pe piele
- mâncărimi (*prurit*)
- stare de rău (*vărsături*)
- dureri de stomac (*dureri în zona abdomenului*)

- disconfort la nivelul stomacului (*disconfort abdominal*)
- insomnie
- amețeli
- vise anormale
- depresie (sentimente de tristețe profundă și inutilitate)
- anxietate
- lipsă de energie (*oboseală*)
- balonare (*flatulență*)
- creșterea nivelului enzimelor ficatului
- creșterea nivelului de enzime produse în mușchi (*creatinfosfokinaza*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

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

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

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

Reacții adverse rare

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

- insuficiență hepatică (semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină neobișnuit de închisă la culoare).

Simptome de infecție și inflamație

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

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

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

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

Dacă prezentați orice simptom de infecție și inflamație sau dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus:

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

Dureri articulare, rigiditate și probleme cu oasele

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

- dacă au urmat un tratament combinat pentru o lungă perioadă de timp
- dacă urmează, de asemenea, un tratament cu medicamente antiinflamatorii numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatori de alcool etilic

- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

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

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

→ **Informați-vă medicul.**

Raportarea reacțiilor adverse

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

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

5. Cum se păstrează Tivicay

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Tivicay 10 mg comprimate filmate

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

Tivicay 25 mg și 50 mg comprimate filmate

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tivicay

- Substanța activă este dolutegravir. Fiecare comprimat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 10 mg, 25 mg sau 50 mg.

- Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, povidonă (K29/32), amidonglicolat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, polivinil alcool parțial hidrolizat, dioxid de titan (E 171), macrogol, talc și, pentru comprimatele de 25 și 50 mg, oxid galben de fer (E172).

- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Cum arată Tivicay și conținutul ambalajului

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

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

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

Fabricantul

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

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