

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivicay 10 mg filmtabletta
Tivicay 25 mg filmtabletta
Tivicay 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tivicay 10 mg filmtabletta

10 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium filmtablettánként.

Tivicay 25 mg filmtabletta

25 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium filmtablettánként.

Tivicay 50 mg filmtabletta

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

10 mg-os filmtablettánként 1 mg nátriumot tartalmaz.

25 mg-os filmtablettánként 2 mg nátriumot tartalmaz.

50 mg-os filmtablettánként 4 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Tivicay 10 mg filmtabletta

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 6 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „10” mélynyomású jelzéssel.

Tivicay 25 mg filmtabletta

Halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 7 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „25” mélynyomású jelzéssel.

Tivicay 50 mg filmtabletta

Sárga, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 9 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „SV 572”, másik oldalán „50” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tivicay más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban human immunodeficiencia-vírus (HIV) fertőzésben szenvedő felnőttek, serdülők és 6 évnél idősebb gyermekek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tivicay-t HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell rendelnie.

Adagolás

Felnőttek

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szembeni dokumentált vagy klinikailag gyanított rezisztencia nélküli betegek

A dolutegravir ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg (egy tabletta) per os.

A dolutegravirt ennél a betegcsoportnál bizonyos más gyógyszerekkel (pl. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir vagy rifampicin) történő együttadás esetén naponta kétszer ajánlott alkalmazni. Lásd a 4.5 pontban.

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szemben (dokumentáltan vagy klinikailag gyanítottan) rezisztens betegek

A dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 50 mg (egy tabletta).

A G140A/C/S-, E138A/K/T- és L74I-mutációval együtt előforduló Q148 + ≥ 2 másodlagos mutációkat is magában foglaló dokumentált rezisztencia fennállása esetén a modellvizsgálat felveti, hogy korlátozott kezelési opciókkal rendelkező (2 hatóanyagnál kevesebbel kezelhető) betegek esetén mérlegelhető emelt dózis alkalmazása a több gyógyszerrel szembeni fokozott rezisztencia miatt (lásd 5.2 pont).

Ezeknél a betegeknél a dolutegravir alkalmazására vonatkozó döntés során az integrázgátló rezisztencia jellemzőit figyelembe kell venni (lásd 5.1 pont).

12 éves és idősebb serdülők

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szemben nem rezisztens (12 - <18 éves, és legalább 40 kg testtömegű) serdülőknél a dolutegravir ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén serdülők esetében nincs elegendő adat a dolutegravir ajánlott dózisának meghatározásához.

6 - <12 éves gyermekek

HIV-1-fertőzött, az integrázgátló csoporttal szemben nem rezisztens (6 - <12 éves, és legalább 15 kg testtömegű) gyermekeknél a dolutegravir ajánlott adagja a gyermek testtömege alapján kerül megállapításra. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén gyermekek esetében nincs elegendő adat a dolutegravir ajánlott dózisának meghatározásához. Az ajánlott adagok az 1. táblázatban láthatók a testtömeg függvényében.

1. táblázat Ajánlott adagolás gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Adag
Legalább 15, de kevesebb mint 20 kg	20 mg, naponta egyszer (két darab 10 mg-os tabletta formájában)
Legalább 20, de kevesebb mint 30 kg	25 mg, naponta egyszer
Legalább 30, de kevesebb mint 40 kg	35 mg, naponta egyszer (egy darab 25 mg-os és egy darab 10 mg-os tabletta formájában)
40 kg vagy annál nagyobb	50 mg, naponta egyszer

Az 1. táblázatban a 10 mg-os tablettákra feltüntetett dózisajánlást pontosan követni kell. Ennek megfelelően, a naponta egyszer 50 mg-os adagot nem szabad öt darab 10 mg-os tabletta formájában bevenni (lásd 5.2 pont).

Kihagyott adagok

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Tivicay egy adagját, akkor be kell vennie, amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevétele nem 4 órán belül esedékes. Ha a következő adag 4 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, és egyszerűen csak folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

Idősek

A dolutegravir 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs bizonyíték arra, hogy az idős betegek más adagot igényelnének, mint a fiatalabb felnőttek (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos (kreatinin-clearance 30 ml/perc, dialízis-kezelésben nem részesülő) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok dialízis-kezelésben részesülő betegekről, azonban farmakokinetikai különbségek ennél a betegcsoportnál nem várhatóak (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A vagy B stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegekről, ezért ennél a betegcsoportnál a dolutegravir elővigyázattal alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Integrázgátló rezisztencia fennállása esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a dolutegravir adagolási ajánlásához gyermekek és serdülők számára. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Tivicay étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). Integrázgátló csoport elleni rezisztencia (különösen Q148 mutáció) fennállása esetén a Tivicay-t étkezés közben javasolt bevenni, az expozíció növelése érdekében (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Dofetiliddel való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Integrázgátló csoporttal szembeni különleges figyelmet igénylő rezisztencia

Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia fennállása esetén a dolutegravir alkalmazására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni, hogy a G140A/C/S-ből, E138A/K/T-ből és L74I-ből származó, Q148+ \geq 2 másodlagos mutációkat hordozó vírustörzsek esetén a dolutegravir hatásossága jelentősen kisebb (lásd 5.1 pont). Bizonytalan, hogy a dolutegravir mennyiben biztosít többlet-hatásosságot az ilyen típusú integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén (lásd 5.2 pont)..

Túlérzékenységi reakciók

A dolutegravirral kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat jelentettek bőrkiütéssel, szisztémás tünetekkel és néha szervi diszfunkcióval, beleértve a súlyos májreakciókat. A dolutegravir és egyéb gyanús gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül beleértve a súlyos bőrkiütést vagy az emelkedett májenzimszintekkel kísért bőrkiütést, lázat, általános rossz közérzetet, fáradtságot, izom- és ízületi fájdalmakat, bőrhólyagosodást, szájüregi

elváltozásokat, conjunctivitist, arcoedemát, eosinophiliát, angiooedemát). A klinikai állapotot, beleértve a máj aminoszteráz- és a bilirubin-szinteket, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, a dolutegravir vagy egyéb gyanús gyógyszerek szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes allergiás reakciókhoz vezethet.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladáshos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktíváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Az immun-rekonstitúciós szindrómával összhangban a máj biokémiai jellemzőinek fokozódását figyelték meg egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a máj biokémiai jellemzőinek rendszeres ellenőrzése. A dolutegravir-alapú terápia megkezdésekor hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegeknél különös figyelmet kell fordítani a hatásos hepatitis B-kezelés megkezdésére, illetve folytatására (a kezelési irányelvek alapján) (lásd 4.8 pont).

Opportunistá fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a dolutegravir vagy bármely más antiretrovirális kezelés nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket az ilyen szövődményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvosok gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Gyógyszerkölcsönhatások

Az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén kerülni kell azokat a tényezőket, amelyek csökkentik a dolutegravir-expozíciót (lásd 4.5 pont). Ilyen tényező a dolutegravir-expozíciót csökkentő gyógyszerek együttes alkalmazása (pl. magnézium/alumínium tartalmú antacidok, vas- és kalcium-pótló készítmények, multivitaminok és indukáló hatású szerek, etravirin (emelt dózisu proteázgátlók nélkül), tipranavir/ritonavir, rifampicin, közönséges orbáncfű és egyes antiepileptikus gyógyszerek) (lásd 4.5 pont).

A dolutegravir növelte a metformin koncentrációját. A dolutegravir és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a dolutegravirral való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45-59 ml/perc kreatinin clearance [CrCl]) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin adagjának csökkentését.

Osteonecrosis

Bár az etiológiáját multifaktoriálisnak tekintik (beleértve a kortikoszteroidok használatát, a biszfoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a nagyobb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jelentettek előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél és/vagy hosszú időtartamú CART-expozíció esetén. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgási nehézséget észlelnek.

Lamivudin és dolutegravir

A naponta egyszer 50 mg dolutegravir és 300 mg lamivudin két gyógyszerből álló adagolási rendet két nagy, randomizált és vak elrendezésű klinikai vizsgálatban, a GEMINI 1-ben és a GEMINI 2-ben tanulmányozták (lásd 5.1 pont). Ez az adagolási rend csak olyan HIV-1 fertőzés kezelésére alkalmas, ahol nem áll fenn ismert vagy gyanított rezisztencia az integrázgátlók csoportjával vagy a lamivudinnal szemben.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a dolutegravir farmakokinetikájára

Az integrázgátló-gyógyszercsoporttal szembeni rezisztencia esetén kerülni kell minden olyan tényezőt, amely csökkenti a dolutegravir-expozíciót.

A dolutegravir főként az UGT1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp és BCRP szubsztrátja is; ezért azok a gyógyszerek, amelyek ezen enzimeket indukálják, csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és a dolutegravir terápiás hatását (lásd 2. táblázat). A dolutegravir és az ezeket az enzimeket gátló egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása növelheti a dolutegravir plazmakoncentrációját (lásd 2. táblázat).

A dolutegravir abszorpcióját egyes savlekötő gyógyszerek csökkentik (lásd 2. táblázat).

A dolutegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a dolutegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, amely a CYP3A4 aktivitás egy tesztvegyülete. Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, CYP2C9 és Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

In vitro a dolutegravir gátolja a renális szerves kation transzporter 2-t (OCT2), és a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1-et. *In vivo* a kreatinin clearance 10-14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE-1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegekből. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től, illetve a MATE-1-től (pl. dofetilid, metformin) (lásd 2. táblázat és 4.3 pont).

A dolutegravir *in vitro* gátolta a vese felvevő-transzportereket, szerves anion transzportereket (OAT1-et) és az OAT3-at. Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

Kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások az 2. táblázatban kerülnek felsorolásra.

Kölcsönhatás táblázat

A dolutegravir és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai az 2. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenésé „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”).

2. táblázat: Gyógyszer-kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HIV-1 antvirális gyógyszerek		
<i>Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin emelt dózisé proteázgátlók nélkül	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az emelt dózisé proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja emelt dózisé proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer 50 mg. Gyermekekben a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrázgátló-rezisztens betegeknél a dolutegravir nem használható együtt etravirinnal atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir vagy lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása nélkül (lásd még alább a táblázatban).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja naponta kétszer 50 mg az efavirenzzel való együttes alkalmazás esetén. Gyermekekben a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrázgátló csoport elleni rezisztencia esetén olyan alternatív kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzák efavirenzet (lásd 4.4 pont).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; hasonló expozíció-csökkenés várható az indukció következtében, mint amit az efavirenzzel figyeltek meg.)	A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja naponta kétszer 50 mg nevirapinnal való együttes alkalmazás esetén. Gyermekekben a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrázgátló csoport elleni rezisztencia esetén olyan alternatív kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzák nevirapint (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

<i>Nukleozid típusú reverz. transzkriptázgátlók</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges. Atazanavirral való kombinációban a Tivicay nem adható napi kétszer 50 mg-nál nagyobb dózisban a vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges. Atazanavirral való kombinációban a Tivicay nem adható napi kétszer 50 mg-nál nagyobb dózisban a vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja naponta kétszer 50 mg a tipranavir/ritonavir kombinációval való együttes alkalmazás esetén. Gyermekes esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).
Fozamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia hiánya esetén nem szükséges dózismódosítás. Ha integrázgátló csoport elleni rezisztencia áll fenn, olyan kombinációk alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem tartalmazzak fozamprenavir/ritonavir kombinációt.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Dózismódosítás nem szükséges.

Egyéb antivirális gyógyszerek		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8% Boceprevir ↔ (korábbi kontrollok)	Dózismódosítás nem szükséges.
Daklatazvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb gyógyszerek		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Dofetilid	Dofetilid ↑ (Nem vizsgálták; emelkedés lehetséges az OCT2 transzporter gátlása miatt)	A dolutegravir és a dofetilid együttes alkalmazása ellenjavallott a nagy dofetilid-koncentrációból származó potenciálisan életveszélyes toxicitás miatt (lásd 4.3 pont).
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja naponta kétszer 50 mg karbamazepinnel történő együttes alkalmazás esetén. Gyermekes esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrárgátló-rezisztens betegek esetében a karbamazepin helyett alternatív gyógyszert kell választani.
Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott adagja felnőtteknek naponta kétszer 50 mg e metabolikus induktorok együttes alkalmazása esetén. Gyermekes esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrárgátló-rezisztens betegek esetében lehetőség szerint olyan alternatív kombinációkat kell alkalmazni, amelyek nem tartalmazzák ezeket a metabolikus induktorokat.
<i>Azol-típusú gombaellenes gyógyszerek</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges. A többi CYP3A4-gátló adatai alapján jelentős emelkedés nem várható.
<i>Gyógynövény készítmények</i>		
Közönséges orbáncfű	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnel megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja naponta kétszer 50 mg a közönséges orbáncfű együttes alkalmazása esetén. Gyermekes esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrárgátló-rezisztens betegeknél lehetőség szerint olyan alternatív kombinációkat kell alkalmazni, amelyek nem tartalmazznak orbáncfűvet.

<i>Savlekötők és étrendkiegészítők</i>		
Magnézium/ alumínium-tartalmú savlekötők	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A magnézium/alumínium-tartalmú savlekötők a dolutegravirtól időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával előtte vagy 6 órával utána).
Kalciumpótló készítmények	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A kalciumpótló készítmény, vaspótló készítmények vagy multivitaminok a dolutegravirtól időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával előtte vagy 6 órával utána).
Vaspótló készítmények	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
Multivitaminok	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin	Metformin ↑ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin adagjának csökkentése a dolutegravirral történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium ellen gyógyszerek</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott felnőtt adagja naponta kétszer 50 mg a rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén, ha nem áll fenn integrárgátló csoporttal szembeni rezisztencia. Gyermekes esetében a testtömeg alapján megállapított adagot naponta kétszer kell alkalmazni. Integrárgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norelgesztromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiás hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculus stimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók adagmódosítása dolutegravirral való együttes alkalmazás esetén.
<i>Fájdalomcsillapítók</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Egyik hatóanyag dózisának módosítása sem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A dolutegravir alkalmazása előtt a fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni. A dolutegravirt szedő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Egy felügyeleti vizsgálatból származó adatok azt mutatták, hogy a fogamzáskor dolutegravirt szedő nők magzatainál gyakrabban fordul elő velőcsőzáródási rendellenesség (0,9 %), mint a dolutegravirt nem tartalmazó készítménnyel kezelt nők esetében (0,1 %). A velőcsőzáródási rendellenesség a normál népességben 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1 %). Mivel a velőcsőzáródási rendellenesség a magzati fejlődés első négy hetében fordul elő (amikor a neurális csövek lezáródnak), ez a potenciális kockázat azokat a nőket érinti, akik a dolutegravirt a fogamzás időpontjában és a terhesség korai szakaszában szedik. A velőcsőzáródási rendellenesség potenciális kockázata miatt a dolutegravir nem alkalmazható az első trimeszterben, kivéve, ha nincs más lehetőség.

A terhes nők második és harmadik trimeszteri expozícióján alapuló több mint 1000 eredmény szerint nincs növekedett malformációs és magzat/-újszülött-károsodási kockázat. Azonban mivel nem ismert az a mechanizmus, amellyel a dolutegravir befolyásolhatja az emberi terhességet, a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás biztonságosságát nem lehet megerősíteni. A dolutegravirt a terhesség második és harmadik trimeszterében csak akkor lehet alkalmazni, ha a várható előnyök aránya meghaladják a magzatra érő potenciális kockázatokat.

Az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok során nem állapítottak meg káros fejlődési eredményeket, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd az 5.3. szakaszt). Állatokban kimutatták, hogy a dolutegravir áthatol a placentán.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dolutegravir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a dolutegravir kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Azoknál a szoptató patkányoknál, amelyek az ellés utáni 10. napon egyszeri per os 50 mg/ttkg adagot kaptak, a vérben mérthez viszonyítva a tejben nagyobb koncentrációban mutatták ki a dolutegravirt. A HIV-fertőzés elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a dolutegravirnak nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek a dolutegravir alkalmazása során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a dolutegravir mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtt betegeknél észlelt legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, amely bőrkiütést és a májra gyakorolt súlyos hatásokat foglalt magában (lásd 4.4 pont). A kezelés során leggyakrabban észlelt mellékhatás az émelygés (13%), a hasmenés (18%) és a fejfájás (13%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A legalább lehetségesen összefüggő a dolutegravirral kapcsolatosnak tekintett mellékhatások szervezet, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

3. táblázat: Mellékhatások

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Immunrekonstitúció szindróma (lásd 4.4 pont)**
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Insomnia
	Gyakori	Kóros álmok
	Gyakori	Depresszió
	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok*, öngyilkossági kísérlet* *különösen olyan betegeknel, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Nagyon gyakori	Hasmenés
	Gyakori	Hányás
	Gyakori	Flatulencia
	Gyakori	Fájdalom a has felső részében
	Gyakori	Hasi fájdalom
	Gyakori	Hasi diszkomfort érzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Hepatitis
	Ritka	Akut májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés
	Gyakori	Pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Arthralgia
	Nem gyakori	Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Alanin-aminotranszferáz (ALT)- és/vagy aszpartát-aminotranszferáz (AST)-szint emelkedése
	Gyakori	Kreatinin-foszfokináz (CPK)-szint emelkedése

**lásd alább a “Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

A dolutegravir-kezelés első heteiben előfordult a szérum kreatininszint emelkedése, amely 48 héten át stabil maradt. 48 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 9,96 µmol/l átlagos változást figyeltek meg. A kreatininszint emelkedései a különféle alap kezelési rendek esetében hasonlóak voltak. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

A fázis III vizsgálatokba bevonhatók voltak hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek, feltéve, hogy kiindulási máj biokémiai vizsgálati eredményeik nem haladták meg a normálérték felső határának (ULN) 5-szörösét. Összességében a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B vagy C társfertőzésben nem szenvedőknél megfigyelthez, bár az AST- és az ALT-rendellenességek aránya minden kezelési csoportban magasabb volt a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedők alcsoportjában. Egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknel a máj biokémiai paraméterek emelkedett értékeit figyelték meg a dolutegravir-kezelés kezdetén, összhangban az immun-rekonstitúciós szindrómával, különösen azoknál, akiknél abbahagyták a hepatitis B elleni kezelést (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányos állapotban szenvedő HIV fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elkezdésekor gyulladási reakció jelentkezhet a normálisan tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekre is. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A 6 - <18 éves, legalább 15 kg-os testtömegű gyermekekre és serdülőkre vonatkozó kevés rendelkezésre álló adat alapján nem voltak további típusú mellékhatások azokon túl, amelyeket a felnőtt populációban észleltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

Jelenleg korlátozottan áll rendelkezésre tapasztalat a dolutegravir túlادagolásával kapcsolatban.

Az egyszeri nagyobb adagokkal (legfeljebb 250 mg egészséges személyeknek) kapcsolatos korlátozott tapasztalatok nem mutattak semmilyen specifikus tüneteket, illetve jeleket azokon túl, amelyek mellékhatásként felsorolásra kerültek.

A túlادagolás további kezelését a klinikai indokoltság, illetve az országos toxikológiai központ ajánlása alapján kell végezni, ahol ilyen rendelkezésre áll. A dolutegravir túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni. Mivel a dolutegravir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek. ATC kód: J05AX12

Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav (DNS) integráció száltranszfer lépését, amely nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

Farmakodinámiás hatások

Antivirális aktivitás sejtkultúrában

A dolutegravir IC₅₀ értéke 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, PBMC felhasználásával, majd MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7-2 nM között mozgott. Hasonló IC₅₀ értékeket észleltek klinikai

izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC₅₀ átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC₅₀ átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09-0,61) volt.

Vírusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban

In vitro nem észleltek antagonistá hatásokat a dolutegravir és más vizsgált antiretrovirális szerek (sztavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok és raltegravir) esetében. Ezen felül nem tapasztaltak antagonistá hatást a dolutegravir és az adefovir esetében, továbbá a ribavirinnek sem volt észlelhető hatása a dolutegravir aktivitására.

A humán szérum hatása

100%-os humán szérumban az átlagos fehérje-hajtogatottság változás 75-szörös volt, amely 0,064 µg/ml IC90 értéket eredményezett.

Rezisztencia

In vitro rezisztencia

In vitro passzázs-sorozatokat alkalmaztak a rezisztencia kialakulásának tanulmányozására. Amikor HIV-1 IIIB laboratóriumi törzseket használtak passzázsra 112 napon keresztül, a szelektálódott mutációk lassan jelentek meg, szubsztitúciókkal az S153Y és F pozíciókban, amelyek 4-es (tartomány: 2-4) érzékenységi szintű legnagyobb hajtogatottsági változást eredményeztek. Ezek a mutációk nem szelektálódtak ki dolutegravirral kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban. NL432 törzset használva E92Q (3-szoros változás - FC 3) és G193E (FC 3 is) mutációk szelektálódtak ki. E92Q mutáció szelektálódott ki előzetesen kialakult raltegravir elleni rezisztenciával rendelkező, dolutegravirral kezelt betegekben (másodlagos mutációként besorolva a dolutegravirra).

További szelekciós kísérletekben, amelyekben B-altípusba tartozó klinikai izolátumokat használtak, R263K mutációt észleltek mind az öt izolátumban (a 20. héttől kezdve). A C (n = 2) és A/G (n = 2) izolátumok esetében az R263K integráz szubsztitúció egy izolátumban, míg a G118R két izolátumban szelektálódott ki. R263K szubsztitúciót jelentettek két ART-kezelésben már részesült, de INI-vel még nem kezelt betegnél (B- és C-alcsoport) a klinikai programban, de ennek nem volt hatása *in vitro* a dolutegravir iránti érzékenységre. A G118R csökkenti a dolutegravir iránti érzékenységet a helyspecifikus (FC 10) mutánsokban, de nem észlelték a fázis III programban dolutegravirt szedő betegeknél.

A raltegravir/elvitegravir primer mutációk (Q148H/RK, N155H, Y143R/H/C, E92Q és T661) egyedi mutációként nem befolyásolják dolutegravirral szembeni *in vitro* érzékenységet. Amikor integrázgátlóval összefüggő másodlagos mutációként besorolt mutációkat (a raltegravir/elvitegravir kombinációra) adtak ezekhez a primer mutációkhoz helyspecifikus mutánsokkal végzett kísérletekben, a dolutegravir iránti érzékenység továbbra is változatlan maradt (FC < 2 vs vad típusú vírus), kivéve a Q148-mutációk esetét, ahol 5-10-szer, vagy ennél még nagyobb FC-t észleltek bizonyos másodlagos mutációkkal kombinálva. A Q148-mutációk (H/R/K) hatását is verifikálták a helyspecifikus mutánsokkal végzett passzázs kísérletekben. Az NL432 törzssel végzett passzázs-sorozatban, amelyet N155H, illetve E92Q helyspecifikus mutánsokkal kezdtek, nem tapasztaltak további szelekciót a rezisztenciára (az FC változatlanul 1 körül maradt). Ezzel szemben, Q148H (FC 1) mutációt hordozó mutánsokkal kezdve különféle másodlagos mutációkat figyeltek meg, ennek következtében 10 fölé emelkedő FC értékekkel.

A klinikailag releváns fenotípus határértéket (FC vs. vad típusú vírus) nem határozták meg; a genotípusos rezisztencia jobb előrejelzője volt a kimenetelnek.

Előzetesen raltegravir-kezelésben részesült betegekből származó 705 raltegravirral szemben rezisztens izolátumot elemeztek a dolutegravirral szembeni érzékenységre. A dolutegravir FC értéke 10 vagy kevesebb volt a 705 klinikai izolátum 94%-ánál.

In vivo rezisztencia

Fázis IIb és fázis III vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt+2 NRTI-t kapó betegekben nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszer-csoporttal vagy az NRTI gyógyszer-csoporttal

szemben (n = 1118, 48-96 hetes követési idő). A GEMINI vizsgálatokban résztvevő, korábban kezeletlen, 48 héten át dolutegravirt + lamivudint kapó betegeknek (n = 716) nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz, illetve az NRTI csoportba tartozó hatóanyagokkal szemben.

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknek (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 354 dolutegravir és egy, a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alapterápia kombinációjával kezelt betegből 4 esetben (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnek alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-as maximális FC értékkel és egy betegnek voltak korábbról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már állt integráz-kezelés alatt vagy transzmisszió útján integrázgátló rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kisselektálódott (lásd fent).

Az integráz osztályra kialakult rezisztencia (VIKING-3 vizsgálat) fennállása esetén az alábbi mutációk szelektálódtak ki 32 olyan betegnél, akiknél a vizsgálati protokollban meghatározott virológiai kudarc (PDVF) állt fenn a 24 héttel bezárólag a hozzájuk kapcsolódó genotípusokkal (mindegyikük naponta kétszer 50 mg dolutegravirt és optimalizált alap gyógyszeres kezelést kaptak): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) és E157E/Q (n = 1). A kezelésre kialakuló integrázgátló rezisztencia jellemzően azoknál a betegeknek alakult ki, akiknél előzőleg fennálló Q148-mutációt mutattak ki (a kiindulási időpontban vagy historikusan). Öt további vizsgálati alanyánál észleltek PDVF-et a 24. és a 48. hét között, és közülük kettőnél kezelés közben kialakuló mutációkat figyeltek meg. A kezelés közben kialakult mutációk, illetve mutációk keveréke az L74I (n = 1) és az N155H (n = 2) volt.

A VIKING-4 vizsgálatban a dolutegravirt (és az optimalizált háttérterápiát) vizsgálták integrázgátlóval szemben primer genotípus rezisztenciát mutató 30 betegnél a szűrés (Screening) során. A kezelés közben kialakult és megfigyelt mutációk összhangban voltak azokkal, mint amiket a VIKING-3 vizsgálatban észleltek.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

Nem tapasztaltak releváns hatásokat a QTc-szakaszra a klinikai adagot kb. háromszorosan meghaladó adagoknál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Előzetesen kezelésben nem részesült betegek

A dolutegravir hatásossága HIV-fertőzött, előzetesen kezelésben nem részesült betegeknek két randomizált, nemzetközi, kettősvak, aktív-kontrollos vizsgálat, a SPRING-2 (ING113086) és a SINGLE (ING114467) 96 hetes adatainak elemzésén alapul. Ezt alátámasztják egy nyílt elrendezésű, randomizált és aktív-kontrollos vizsgálat, a FLAMINGO (ING114915) 96 hetes adatai, valamint további, 144 hétig terjedő adatok a SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszából. A dolutegravir lamivudinnal kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát felnőtteknél a GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) nevű, két egyforma, 148 hetes, randomizált, multicentrikus, kettős vak, non-inferioritási vizsgálatból származó, 48 hetes elsődleges végpont adatok támogatják.

A SPRING-2 vizsgálatban 822 felnőtt beteget randomizáltak és kezeltek legalább egy adaggal az alábbiak közül: naponta egyszer 50 mg dolutegravir, vagy naponta kétszer 400 mg raltegravir (RAL); mindkettőt vagy ABC/3TC-vel vagy TDF/FTC-vel kombináltan alkalmazva. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 36 év volt, közülük a nőbetegek aránya 14%, a nem fehérbőrűeké 15% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 11%-uk szenvedett és 2%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A SINGLE vizsgálatban 833 beteget randomizáltak és kezeltek legalább egy adaggal az alábbiak közül: naponta egyszer 50 mg dolutegravir fix adagos abakavir-lamivudin kombinációval (DTG + ABC/3TC), vagy fix adagos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) kombinációval. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 35 év volt, közülük a nőbetegek aránya 16%, a nem fehérbőrűeké 32% volt,

hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 7%-uk szenvedett és 4%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A SPRING-2 és a SINGLE klinikai vizsgálatok elsődleges végpontjait és egyéb 48 hetes kimeneteleit (köztük a kiindulási kulcs-kovariánsokkal) a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Terápiás válaszok a SPRING-2 és a SINGLE vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus, <50 kópia/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg naponta kétszer + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC naponta egyszer N = 414	EFV/TDF/FTC naponta egyszer N = 419
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	88%	85%	88%	81%
Kezelési különbség*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Virológiai válasz hiánya†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban				
Kiindulási vírusterhelés (kópia/ml)				
≤100.000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 - <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI alap gyógyszeres kezelés				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Nem				
Férfi	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nő	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rassz				
Fehérbőrű	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Életkor (év)				
<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%)
Medián CD4-sejtszám változás a kiindulási értékhez viszonyítva	230	230	246‡	187‡
<p>* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. † Magában foglal olyan betegeket, akik BR-t váltottak egy új gyógyszeres csoportra vagy a protokollban meg nem engedett BR-re a hatásosság hiánya miatt a 48. hét előtt (csak SPRING-2), olyan betegeket, akik a 48. hét előtt abbahagyták a kezelést vagy a hatásosság hiánya, vagy annak csökkenése miatt, illetve olyan betegeket, akiknél ≥50 kópiás szintet mértek a 48 hetes időszakban. ‡ A korrigált kezelési különbség statisztikailag szignifikáns volt (p<0,001)</p>				

A SPRING-2 vizsgálatban a 48. héten a dolutegravir nem adott rosszabb eredményt a raltegravinnál, továbbá a SINGLE vizsgálatban a dolutegravir + ABC/3TC kombináció jobbnak bizonyult, mint az efavirenz/TDF/FTC (p=0,003) (lásd fent a 4. táblázatot). A SINGLE vizsgálatban a vírusszuppresszióhoz

szükséges időtartam medián értéke a dolutegravirral kezelt betegeknél rövidebb volt (28 vs. 84 nap, (p<0,0001), analízisre prespecifikált és multiplicitásra korrigált érték).

A 96. héten az eredmények konzisztensek voltak a 48. heti eredményekkel. A SPRING-2 vizsgálatban a dolutegravir továbbra sem adott rosszabb eredményt, mint a raltegravir (vírusszuppresszió a betegek 81%-ánál vs. 76%-ánál), és a CD4-szám változás medián értéke 276 vs. 264 sejt/mm³ volt. A SINGLE vizsgálatban a dolutegravir + ABC/3TC továbbra is jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC (vírusszuppresszió 80% vs. 72%, kezelési különbség 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006), a CD4-szám változás korrigált átlagértéke 325 vs. 281 sejt/mm³ volt. A SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszának 144. hetében a vírusszuppresszió továbbra is fennállt, a dolutegravir+ABC/3TC kar eredménye (71%) jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC karon megfigyelt (63%). A két kezelés eredményessége között 8,3% (2,0, 14,6) volt a különbség.

A FLAMINGO (ING114915) nyílt elrendezésű, randomizált és aktív kontrollos vizsgálatban 484, HIV-1 fertőzött, antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt kapott naponta egyszer 50 mg dolutegravirt (n = 242) vagy naponta egyszer 800 mg/1000 mg darunavir/ritonavirt (DRV/r) (n = 242), amely mellett vagy ABC/3TC-t, vagy TDF/FTC-t is szedtek. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 34 év volt; 15%-uk nő, 28%-uk nem fehérbőrű volt, 10%-uk hepatitis B-ben és/vagy hepatitis C-ben is szenvedett, továbbá 3%-uknál állt fenn C stádiumú CDC. A két csoportban ezek a jellemzők hasonlóak voltak. A 48. héten a virológiai szuppresszió (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a dolutegravir csoportban nagyobb volt (90%), mint a DRV/r csoportban (83%). A korrigált különbség aránya és a 95%-os CI 7,1% (0,9, 13,2) volt (p=0,025). A 96. héten a vírusszuppresszió a dolutegravir csoportban (80%) jobb volt, mint a DRV/r csoportban (68%) (korrigált kezelési különbség [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]).

A GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) nevű egyforma, 148 hetes, randomizált, kettős vak vizsgálatban 1433, felnőtt HIV-1 fertőzött, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült beteget randomizáltak egy naponta egyszer 50 mg dolutegravir plusz 300 mg lamivudin két gyógyszeres adagolási rend szerint, illetve egy naponta egyszer 50 mg dolutegravirt fix dózisé TDF/FTC kombinációval együtt alkalmazott három gyógyszeres adagolási rend szerint kezelt csoportba. A betegeket 1000 kópia/ml - ≤ 500 000 kópia/ml plazma HIV-1 RNS szűrővizsgálati értékkel válogatták be a vizsgálatba. A kiindulási időpontban, az összesített elemzésben a betegek medián életkora 33 év volt, 15%-uk volt nő, 32% nem fehér bőrű, 6%-uk esetében állt fenn hepatitis C társfertőzés és 9%-uk volt CDC 3 stádiumban. A betegek kb. egyharmadának volt nem B típusú HIV fertőzése. Ezek a jellemzők hasonló arányban fordultak elő az egyes kezelési csoportokban. A vírusszuppresszió (< 50 kópia/ml HIV-1 RNS) a 48. héten a dolutegravir plusz lamivudin csoportban nem volt rosszabb (non-inferior), mint a dolutegravir plusz TDF/FTC csoportban, amint azt az 5. táblázat mutatja. Az összesített elemzés eredményei összhangban voltak az egyes vizsgálatok eredményeivel, amelyek teljesítették az elsődleges végpontot (a 48. héten <50 kópia/ml HIV-1 RNS szinttel rendelkező betegek arányának különbsége a Snapshot algoritmus alapján). A korrigált különbség -2,6% (95%-os CI: -6,7; 1,5) volt a GEMINI-1, és -0,7% (95%-os CI: -4,3; 2,9) a GEMINI-2 esetében, előzetesen meghatározott 10%-os non-inferioritási küszöbértékkel.

5. táblázat: Terápiás válasz (< 50 kópia/ml, snapshot) a GEMINI 1+2 vizsgálatban, összesített adatok alapján

	DTG + 3TC (N = 716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Összes beteg	655/716 (91)	669/717 (93)
	korrigált különbség -1.7% (CI95-4.4, 1.1) ^a	
Kiindulási HIV-1 RNS-érték szerinti lebontás		
≤100 000 kópia/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 kópia/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
CD4+ szám szerinti lebontás		
≤200 sejt/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1 altípus szerinti lebontás		
B	424/467 (91)	452/488 (93)

Nem B	231/249 (93)	217/229 (95)
Virologiai visszaesés (rebound) a 48. hétig ^b	6 (<1)	4 (<1)
A CD4 szám változásának átlagértéke a kiindulási időponttól a 48. héten (kópia/mm ³)	224	217
^a kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva: plazma HIV-1 RNS (≤100 000 kópia/ml vs. >100 000 kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤200 sejt/mm ³ vs. >200 sejt/mm ³).		
^b Igazolt, ≥200 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékek előzetes, igazolt <200 kópia/ml mértékű szuppressziót követően		

Kezelés során kialakuló rezisztencia a sikertelen kezelésen átesett, korábban kezeletlen betegeknél
A SPRING-2 és a FLAMINGO vizsgálat 96 hete, valamint a SINGLE vizsgálat 144 hete alatt a dolutegravirt szedő kezelési karokban egyetlen, kezelés során kialakuló primer rezisztencia esetet sem észleltek az integráz-, illetve az NRTI-gyógyszercsoportban. Ami a komparátorokat szedő vizsgálati karokat illeti, a FLAMINGO vizsgálatban ugyanígy nem fordult elő kezelés során kialakuló rezisztencia a darunavir/r-t szedő betegeknél. A SPRING-2 vizsgálatban a RAL-karon négy betegnél alakult ki terápiás kudarc major NRTI-mutációkkal, és egynél raltegravir rezisztenciával. A SINGLE vizsgálatban az EFV/TDF/FTC-karon hat betegnél alakult ki terápiás kudarc NNRTI-rezisztenciával társult mutációkkal, és egy esetben keletkezett halmozott NRTI mutáció.
A GEMINI-1 és a GEMINI-2 vizsgálatban 48 héten át nem észlelték rezisztencia esetek kialakulását az integráz-, illetve az NRTI gyógyszercsoporttal szemben, sem a DTG+3TC, sem pedig a komparátor DTG+TDF/FTC karon.

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoportba tartozó gyógyszerrel még nem kezelt betegek

A nemzetközi, multicentrumos, kettősvak SAILING vizsgálatban (ING111762) 719 HIV-1 fertőzött, korábban már antiretrovirális kezelésben (ART) részesült felnőttet randomizáltak, akik vagy napi egyszer 50 mg dolutegravirt, vagy napi kétszer 400 mg raltegravirt és a vizsgálatban résztvevő orvos által választott, legfeljebb 2 gyógyszert (köztük legalább egy teljesen hatásos szert) tartalmazó alapterápiát kaptak. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 43 év volt, közülük a nőbetegek aránya 32%, a nem fehérbőrűeké 50% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 16%-uk szenvedett és 46%-uk tartozott a CDC C osztályba.

A SAILING vizsgálat 48 hetes kimeneteleit (köztük a kiindulási kulcs-kovariánsokkal) a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: Terápiás válaszok a SAILING vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus, < 50 kópia/ml)

	Dolutegravir 50 mg naponta egyszer + BR N = 354§	RAL 400 mg naponta kétszer + BR N = 361§
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	71%	64%
Korrigált kezelési különbség	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Virologiai válasz hiánya	20%	28%
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
Kiindulási vírusterhelés (kópia/ml)		
≤50.000	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50.000	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 - <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 - <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)

Alapkezelés		
Genotípusos érzékenységi pontszám* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotípusos érzékenységi pontszám * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV alkalmazása az alapkezelésben		
DRV nem került alkalmazásra	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV alkalmazása primer PI mutációban	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV alkalmazása primer PI mutáció nélkül	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Nemek szerinti lebontás		
Férfi	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Nő	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Rasszok szerinti lebontás		
Fehér bőrű	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Életkor szerinti lebontás (év)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV alcsoportok szerinti lebontás		
B-klád	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
C-klád	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Egyéb†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Átlagos CD4+ T sejtszám változás (sejt/mm ³)	162	153
‡ A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva.		
§ 4 beteget zártak ki a hatásossági elemzésből egy vizsgálati helyen az adagintegritás miatt.		
* A genotípusos érzékenységi pontszám (GSS) definíciója: azon ART-k összesített száma a BR-ben, amelyekre a beteg vírusizolátumai érzékenységet mutattak a kiindulási időpontban, genotípusos rezisztencia vizsgálatokban.		
† Az egyéb kládok közé az alábbiak tartoztak: Komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), összes egyéb <10.		

A SAILING vizsgálatban a virológiai szuppresszió (HIV RNS < 50 kópia/ml) a 48. héten a Tivicay vizsgálati karban (71%) statisztikailag jobb volt (p=0,03), mint a raltegravir vizsgálati karban (64%).

A Tivicay-t szedők körében statisztikailag kevesebb betegnél (4/354, 1%) volt sikertelen a terápia, kezelés közben létrejött integráz-rezisztenciával, mint a raltegravirt szedőknél (17/361) (p=0,003) (részletekért lásd fentebb az „In vivo rezisztencia” című részt).

Előzetesen egy integrázgátlót (és integrázgátló csoport elleni rezisztenciát) is magában foglaló sikertelen terápián átesett betegek

A multicentrumos, nyílt elrendezésű, egykaros VIKING-3 vizsgálatban (ING112574) HIV-1-fertőzött, ART-kezelésben már részesült, virológiai kudarcon átesett és jelenlegi vagy korábbi, igazolt raltegravir és/vagy elvitegravir-rezisztenciát mutató betegek részesültek naponta kétszer 50 mg Tivicay-kezelésben a jelenlegi, sikertelen alapkezelés mellett 7 napon át, de a 8. naptól optimalizált alap-ART-t kapva. A vizsgálatba 183 beteget vontak be, akik közül 133-nál észleltek INI-rezisztenciát a szűrővizsgálat során, míg 50 esetben csak korábbi (vagyis nem a szűrővizsgálat idejére vonatkozó) rezisztenciára utaló bizonyítékot állapítottak meg. A raltegravir/elvitegravir a jelenlegi sikertelen kezelés része volt a 183-ból 98 betegnél (míg másoknál korábbi sikertelen kezelésnek volt része). A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 48 év volt, közülük a nőbetegek aránya 23%, a nem fehérbőrűeké 29% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 20%-uk szenvedett. A kiindulási időpontban a CD4+ sejtszám medián értéke 140 sejt/mm³, az előző ART medián időtartama pedig 14 év volt, és a betegek 56%-a tartozott a CDC C osztályba. A betegek a kiindulási időpontban többszörös ART-gyógyszercsoport rezisztenciát mutattak: 79%-uknál állt fenn ≥2 NRTI, 75%-uknál ≥1 NNRTI és 71%-uknál ≥2 PI major mutáció; 62%-uknál pedig non-R5 vírust mutattak ki.

A HIV RNS-szint kiindulástól számított 8. napon mért átlagos változása (elsődleges végpont) -1,4 log₁₀ kópia/ml (95% CI -1,3 – -1,5 log₁₀, p<0,001) volt. A terápiás válasz, amint a 7. táblázat mutatja, összefüggésben volt az INI mutációs úttal.

7. táblázat: Virologiai válasz (8. nap), 7 napos funkcionális monoterápia után olyan betegeknél, akiknél a RAL/EVG a jelenlegi sikertelen adagolási rend része. VIKING-3 vizsgálat

Kiindulási paraméterek	Naponta 2x50 mg DTG N = 88*		
	n	A plazma HIV-1 RNA log ₁₀ kópia/ml átlagértéke (SD)	Medián érték
Származtatott IN mutációs csoport a kiindulási időpontban folyamatban lévő RAL/EVG kezeléssel			
Primer mutáció, kivéve a Q148H/K/R ^a -t	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 másodlagos mutációk ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 másodlagos mutációk ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*A RAL/EVG-t a jelenlegi sikertelen adagolási rend részeként szedő 98 beteg közül 88-nál álltak fenn észlelhető primer INI mutációk a kiindulási időpontban és egy 8. napon mért plazma HIV-1 RNS értékelési eredményben			
^a Az N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q elsődleges integrázgátló-rezisztens mutációkat foglalja magában.			
^b G140A/C/S-ből, E138A/K/T-ből és L74I-ből származó másodlagos mutációk.			

A kiindulási időpontban primer mutációval nem rendelkező betegeknél (N = 60) (pl. a RAL/EVG nem része a jelenlegi sikertelen terápiának) a 8. napon 1,63 log₁₀-es csökkenést figyeltek meg a vírusterhelésben.

A funkcionális monoterápia szakasza után az alanyoknál alkalom volt az alapkezelésük újra-optimalizálására, ahol ez lehetséges volt. A 24 hetes kezelés során megfigyelt összesített válaszarány (69% (126/183)) általában fennmaradt 48 héten keresztül, és 183 beteg közül 116-nál (63%) észleltek <50 kópia/ml HIV-1 RNS szintet (ITT-E Snapshot algoritmus). Miután kizárták az értékelésből azokat a betegeket, akik a kezelést hatástalanság miatt hagyták abba, továbbá azokat, akik jelentős módon eltértek a protokolltól (nem megfelelő dolutegravir adagolás, tiltott gyógyszerek egyidejű alkalmazása), vagyis a „Virologiai kimenetel (Virological Outcome – VO) populációban”, a vonatkozó válaszarány 75% (120/161) volt a 24. héten és 69% (111/160) a 48. héten.

A válaszarány alacsonyabb volt, ha a Q148 mutáció jelen volt a kiindulási időpontban, és különösen akkor, ha ≥2 másodlagos mutáció állt fenn (lásd 8. táblázat). Az optimalizált alapkezelés (OBR) összesített érzékenységi pontszáma (OSS) nem mutatott összefüggést sem a 24. heti, sem a 48. heti válasszal.

8. táblázat: Válaszarányok a rezisztencia szerinti lebontásban, a VIKING-3 VO populációban (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, Snapshot algoritmus)

Származtatott IN mutációs csoport	24. hét (N = 161)					48. hét (N = 160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Összesen	Összesen
Nincs primer IN mutáció ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primer mutáció, kivéve a Q148H/K/R-t ²	2/2 (100%)	20/20 (88%)	21/27 (83%)	8/10 (77%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 másodlagos mutáció ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥2 másodlagos mutáció ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Csak historikus vagy fenotípusos bizonyíték az INI-rezisztencia fennállására						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						

³G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS: kombinált genotípusos és fenotípusos rezisztencia (Monogram Biosciences Net Assessment)

A VIKING-3 vizsgálatban a CD4+ T-sejtszám kiindulási értékhez viszonyított medián változása a megfigyelt adatok alapján 61 sejt/mm³ volt a 24. héten, míg 110 sejt/mm³ a 48. héten.

A kettősvak, placebo-kontrollos VIKING-4 vizsgálatban (ING116529) 30 HIV-1-fertőzött, korábban ART-kezelésben már részesült, a szűrővizsgálat során INI elleni primer genotípusos rezisztenciát mutató felnőtt beteget randomizáltak vagy egy naponta kétszer 50 mg dolutegravirt, vagy egy placebót és a jelenlegi, sikertelen kezelést 7 napig kapó csoportba, amelyet azután egy nyílt elrendezésű fázis követett, amelyben minden beteg kapott dolutegravirt. A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 49 év volt; közülük a nőbeteg aránya 20%, a nem fehér bőrűeké 58% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 23%-uk szenvedett. A kiindulási időpontban a CD4+ sejtszám medián értéke 160 sejt/mm³, az előző ART medián időtartama pedig 13 év volt, és a betegek 63%-a tartozott CDC C osztályba. A betegek a kiindulási időpontban többszörös ART-gyógyszercsoport rezisztenciát mutattak: 80%-uknál állt fenn ≥ 2 NRTI, 73%-uknál ≥ 1 NNRTI és 67%-uknál ≥ 2 PI major mutáció; 83%-uknál pedig non-R5 vírust mutattak ki. A 30 beteg közül 16 (53%) esetében állt fenn Q148 vírusfertőzés a kiindulási időpontban. Az elsődleges végpont a 8. napon azt mutatta, hogy a naponta kétszer 50 mg dolutegravir jobb eredményeket adott, mint a placebo; a plazma HIV-1 RNS-szint kiindulástól mért változásában a kezelési különbség korigált átlagértéke $-1,2 \log_{10}$ kópia/ml volt (95% CI $-1,5 - -0,8 \log_{10}$ kópia/ml, $p < 0,001$). A 8. napi terápiás válaszok ebben a placebo-kontrollos vizsgálatban teljes összhangban álltak azokkal, amelyeket a VIKING-3 (nem placebo-kontrollos) vizsgálatban végeztek, beleértve a kiindulási integrázgátló rezisztencia kategóriákat is. A 48. héten a 30 beteg közül 12 (40%) esetében mértek < 50 kópia/ml HIV-1 RNS számot (ITT-E Snapshot algoritmus).

A VIKING-3 és a VIKING-4 kombinált analízisében ($n = 186$, VO populáció) a < 50 kópia/ml HIV RNS szinttel rendelkezők aránya a 48. héten 123/186 (66%) volt. A < 50 kópia/ml HIV RNS szinttel rendelkező betegek aránya az No Q148 mutációk vonatkozásában 96/126 (76%), a Q148+1 másodlagos mutáció esetében 22/41 (54%), míg a Q148+ ≥ 2 másodlagos mutációk esetében pedig 5/19 (26%) volt.

Gyermekek és serdülők

Egy 48 hetes, multicentrumos, nyílt elrendezésű fázis I/II vizsgálatban (P1093/ING112578) a Tivicay farmakokinetikai paramétereit, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kombinációs kezelések formájában antiretrovirális kezelésben már részesült, INI-vel még nem kezelt HIV-1-fertőzött (6 - < 18 éves) gyermekeknél és serdülőknél. A vizsgált betegeket életkor szerinti csoportokba sorolták, és Tivicay-t (70 mg, naponta kétszer 35 mg formájában, $n = 1$; 50 mg naponta egyszer, $n = 5$; 35 mg naponta egyszer, $n = 6$; 25 mg naponta egyszer, $n = 8$; és 20 mg naponta egyszer, $n = 3$), valamint OBR-t kaptak.

9. táblázat: A kezelés hatása a virológiai (Snapshot algoritmus) és immunológiai aktivitásra a 6 éves és annál idősebb betegek vonatkozásában a P1093 vizsgálatban

	~1 mg/ttkg TIVICAY naponta egyszer + OBR	
	I kohorsz (12 - < 18 éves) ($n = 23$)	IIA kohorsz (6 - < 18 éves) ($n = 23$)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 48. héten, n (%)	14 (61%)	–
HIV-1 RNS < 400 kópia/ml a 24. héten, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
HIV-1 RNS < 400 kópia/ml a 48. héten, n (%)	17 (74%)	–
Virológiai válasz hiánya	6	3
CD4+ sejtszám		
Medián változás a kiindulási értékhez viszonyítva, sejt/mm ³	84 ^a	209 ^b
Medián százalékos változás a kiindulási értékhez viszonyítva	5% ^a	8% ^b

^a a 48. heti CD4+ sejtszám adat 22 betegről származik

^b a 24. heti CD4+ sejtszám adat 21 betegről származik

Az Európai Gyógyszerügynökség a 4 hetestől 6 évesnél fiatalabb korú gyermekek esetén halasztást engedélyez a Tivicay vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV fertőzésben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir plusz lamivudin két gyógyszeres terápias rend gyermekkorban történő alkalmazásáról.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dolutegravir farmakokinetikája hasonló az egészséges és a HIV-fertőzött betegekénél. A dolutegravir farmakokinetikai variabilitása alacsony, illetve közepes mértékű. Egészséges személyeken végzett fázis I vizsgálatokban az AUC és a C_{max} esetében az interindividuális CVb% több vizsgálatot figyelembe véve kb. 20% és 40% között, míg a C_t 30 és 65% között mozgott. Az intraindividuális variabilitás (CVw%) kisebb, mint az interindividuális variabilitás.

Nem mutatkozott egyértelműen bioekvivalensnek az 1x50 mg-os tabletta az 5x10 mg-os tablettával összehasonlítva. Ezért a napi egyszer adott 50 mg dózist nem szabad öt darab 10 mg-os tabletta formájában adni.

Felszívódás

A dolutegravir gyorsan felszívódik a per os bevételt követően. A tabletta bevétele után a T_{max} medián értéke 2-3 óra.

A táplálék fokozta a dolutegravir felszívódásának mértékét és lassította annak sebességét. A dolutegravir biohasznosulása függ a táplálék összetételétől: az alacsony zsírtartalmú táplálék az $AUC_{(0-\infty)}$ értékét 33%-kal, a C_{max} -ét 46%-kal míg a T_{max} értékét az éhomi 2 órától 3 órára, a közepes zsírtartalmú az $AUC_{(0-\infty)}$ értékét 41%-kal, a C_{max} -ét 52%-kal, míg a T_{max} értékét az éhomi 2 órától 4 órára, a magas zsírtartalmú pedig az $AUC_{(0-\infty)}$ értékét 66%-kal, a C_{max} -ét 67%-kal, míg T_{max} értékét az éhomi 2 órától 5 órára növeli. Ezek az emelkedések klinikailag relevánsak lehetnek egyes integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén. Integrázgátló gyógyszerescsoporttal szembeni rezisztenciával rendelkező HIV vírussal fertőzött betegekénél ezért nem javasolt étkezés közben bevenni a Tivicay-t (lásd 4.2 pont).

A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg.

Eloszlás

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A látszólagos megoszlási térfogat populáció-kinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegekénél 17-20 liter. A dolutegravir plazmafehérjékhez kötődése független a koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441-0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejttes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérumszint (<35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél észlelték.

A dolutegravir bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Tizenhárom, előzetesen kezelésben nem részesült, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (összehasonlítható a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentrációval és magasabb, mint az IC50).

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szövetében az AUC a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaérték 6-10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbélszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaértéknek.

Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik glukuronidációval, a CYP3A enzim csekély közreműködésével. A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renalis eliminációja csekély (az adag <1%-a). A teljes per os adag 53%-a választódik ki változatlan formában a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy csak részlegesen a fehérvérhez nem kötött hatóanyagból származik-e, vagy az epével ürülő glukuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes per os adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben megtalálható a dolutegravir éter-glukuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) és a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a).

Gyógyszerkölsönhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P450 enzimeken, az (UGT)1A1, illetve UGT2B7 uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferázon, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-n, BSEP-en, OATP1B1-en, OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, MRP2-n vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást ($IC_{50} > 50 \mu M$) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

In vitro, a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP1B1-nek, OATP1B3-nek és OCT1-nek.

Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos per os clearance (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegekben kb. 1 l/h.

Linearitás/nem-linearitás

A dolutegravir farmakokinetikájának linearitása függ az adagtól és a gyógyszerformától. Tabletta per os bevitelét követően általában a dolutegravir nemlineáris farmakokinetikát mutat a dózisaránynál kisebb plazmaexpozíció emelkedésekkel 2-100 mg között; azonban a dolutegravir expozíció emelkedése a tablettá esetében 25 mg–50 mg között dózisarányos. Naponta kétszer 50 mg-os adag esetén a 24 órás expozíció kb. a kétszerese volt a naponta egyszer 50 mg adagnál megfigyelt értéknek.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING11521) dolutegravir monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél gyors és dózisfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1 RNS átlagos csökkenése $2,5 \log_{10}$ volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os adagot szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3-4 napig fennmaradt.

Az integráz-rezisztens betegekkal végzett klinikai vizsgálatok összesített adatait felhasználó PK/PD modelltanulmány felvetette, hogy a dolutegravir dózisának napi kétszeri 50 mg-ról napi kétszeri 100 mg-ra való növelése integráz-rezisztens, valamint a több gyógyszer csoporttal szembeni nagyfokú rezisztencia miatt korlátozott kezelési opciókkal rendelkező betegeknél fokozhatja a hatásosságot. A rezponderek (<50 kópia/ml HIV-1 RNS) 24. héten mért arányának kb. 4-18%-os emelkedését jelezték előre G140A/C/S, E138A/K/T, illetve L74I mutációval együtt előforduló Q148 + ≥ 2 másodlagos mutációkat hordozó betegeknél. Bár ezeket a szimulációs eredményeket nem igazolták a klinikai vizsgálatokban, ennek a nagy dózisonak az alkalmazása mérlegelhető G140A/C/S, E138A/K/T, illetve L74I mutációkkal együtt előforduló Q148 + ≥ 2 másodlagos mutációk fennállása esetén a több gyógyszer csoporttal szembeni nagyfokú rezisztencia miatt összességében korlátozott kezelési opciókkal rendelkező betegeknél. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a napi kétszer 100 mg dózis biztonságosságáról, illetve hatásosságáról. Az atazanavirrel végzett egyidejű kezelés jelentősen fokozza a dolutegravir expozíciót, és ennél a nagy dózisonál atazanavir nem alkalmazható, mivel az így kialakuló dolutegravir expozíció biztonságosságát nem állapították meg.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir farmakokinetikája 10 antiretrovirális kezelésben már részesült HIV-1 fertőzésben szenvedő serdülőnél (12 - <18 éves) azt mutatta, hogy a naponta egyszer 50 mg per os Tivicay adag olyan dolutegravir expozíciót eredményez, amely hasonló azon felnőttekéhez, akik szintén naponta egyszer 50 mg per os Tivicay-t kaptak. A farmakokinetikát 11, 6-12 éves gyermeknél értékelték, és ennek alapján a legalább 20 kg testtömegű betegeknek naponta egyszer 25 mg adott, és a legalább 30 kg testtömegű betegeknek naponta egyszer adott 35 mg dolutegravir expozícióját a felnőttekével hasonlóknak találták. Ezenkívül a populációs farmakokinetikai modellezés és a szimulációs analízisek azt mutatták, hogy a Tivicay tabletta a legalább 6 éves és legalább 15 kg testtömegű gyermekeknek testtömeg-csoportok alapján történő adagolása (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) a felnőtteknél (50 mg) megfigyelt expozíciót biztosít, a legalacsonyabb testtömeg-csoport 15 – <20 kg volt 20 mg napi dózissal.

Idősek

A dolutegravir populáció-farmakokinetikai analízise HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználva azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra.

Dolutegravirral kapcsolatos farmakokinetikai adatok >65 éves betegeknek korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

A változatlan hatóanyag renalis clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban a dolutegravir farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (kreatinin-clearance <30 ml/perc) tanulmányozták és egészséges kontrollszemélyekhez hasonlították. Súlyos vesekárosodás esetén a dolutegravir-expozíció kb. 40%-kal volt alacsonyabb. E csökkenés mechanizmusa nem ismert. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A Tivicay-t nem vizsgálták dialízissel kezelt betegeknek.

Májkárosodás

A dolutegravirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban egyszeri 50 mg dolutegravirt adtak 8 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (Child-Pugh B stádium) betegnek és 8 tulajdonságaikban hasonló 8 egészséges kontroll-személynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5-2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A súlyos májkárosodás Tivicay farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

Nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek gyakori polimorfizmusai klinikailag jelentős mértékben változtatnák meg a dolutegravir farmakokinetikáját. Egy meta-analízisben, amelyben klinikai vizsgálatokban egészséges személyektől gyűjtött farmakogenomikai mintákat használtak fel, az UGT1A1 genotípusú (n = 7), dolutegravirt lassan metabolizáló személyeknél a dolutegravir clearance értéke 32%-kal volt alacsonyabb, AUC értéke pedig 46%-kal magasabb, mint a normális metabolizmussal kapcsolatos UGT1A1 genotípusú személyekkel (n = 41).

Nem

A fázis IIb és fázis III felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a nem klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára.

Rassz

A fázis IIb és fázis III felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a rassz klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára. A per os dolutegravir egyszeri adagjának farmakokinetikai tulajdonságai japán személyeknél hasonlóknak mutatkoztak a nyugati (USA) személyeknél megfigyelt paraméterekhez.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra. Korlátozott mennyiségű adat állnak rendelkezésre a hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegekről.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dolutegravir nem volt mutagén vagy klasztogén baktériumokban és emlős sejtenyészetekben *in vitro* vizsgálatokban, valamint egy *in vivo* emlős mikronukleusz vizsgálatban. A dolutegravir nem volt karcinogén egéren és patkányon végzett hosszú időtartamú vizsgálatokban.

A dolutegravir nem befolyásolta patkányoknál a hím és a nőstény fertilitást 1000 mg/kg/nap adagig, amely a legnagyobb vizsgált adag volt (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 24-szerese).

A dolutegravir vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/kg napi adagokban, a gestatio 6-17. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 27-szerese).

A dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb 1000 mg/kg napi adagokban, a gestatio 6-18. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 0,40-szerese). Nyulakban anyai toxicitást (csökkent táplálékfelvételt, a székletürítés/vizeletürítés hiányát vagy csekély voltát, gyenge testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg 1000 mg/kg adagnál (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg-os humán klinikai expozíció 0,40-szerese).

Egy fiatal patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatban a dolutegravir alkalmazása két, elválasztás előtt történt elhalálozáshoz vezetett, 75 mg/ttkg/nap mellett. Az elválasztás előtti kezelési időszakban az átlagos testtömeg-növekedés csökkent ebben a csoportban, és ez a csökkenés megmaradt az elválasztás utáni időszakban a nőstények esetében a vizsgálat teljes időtartama alatt. A szisztémás dolutegravir expozíció ennél a dózisonál (az AUC alapján) kb. 17-20-szor magasabb volt a humán ajánlott pediátriai expozíciónál. A felnőttekhez képest nem azonosítottak új célszervet a fiatal populációban. A patkányokon végzett pre-/postnatalis fejlődési vizsgálatban a fejlődő utódoknál anyai toxikus dózis mellett (hozzávetőleg 27-szeres humán expozíció a legnagyobb ajánlott humán adagnál) testtömeg-csökkenést figyeltek meg a szoptatási időszakban.

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az AUC alapján számítva a naponta kétszer 50 mg-os humán klinikai expozíció patkányokban kb. 21-szeresét, míg majmokban 0,82-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/kg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági determináns e toxicitás jellemzésére. A GI intolerancia majmoknál a humán mg/kg ekvivalens adag 15-szörösénél (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és a naponta kétszer 50 mg-os klinikai adagra számított humán mg/m² ekvivalens adag 5-szörösénél fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mannit (E421)

Mikrokristályos cellulóz

Povidon (K29/32)

Nátrium-keményítő-glikolát

Nátrium-sztearil-fumarát

Tabletta bevonat

Polivinil-alkohol – részlegesen hidrolizált

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Sárga vas-oxid (E172) *(a 25 mg és 50 mg tabletták esetében)*

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tivicay 10 mg filmtabletta

5 év

Tivicay 25 mg filmtabletta

4 év

Tivicay 50 mg filmtabletta

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Tivicay 10 mg filmtabletta

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot. Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

Tivicay 25 mg filmtabletta és 50 mg filmtabletta

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos polipropilén csavaros kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. A tartály 30 vagy 90 filmtablettát tartalmaz.

Tivicay 10 mg filmtabletta

Mindegyik tartály tartalmaz nedvszívó anyagot.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. április 18.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.