

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivicay 10 mg филмирани таблетки  
Tivicay 25 mg филмирани таблетки  
Tivicay 50 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 10 mg долутегравир (dolutegravir).

### Tivicay 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 25 mg долутегравир (dolutegravir).

### Tivicay 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир (dolutegravir).

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 1 mg натрий.  
Всяка таблетка от 25 mg съдържа 2 mg натрий.  
Всяка таблетка от 50 mg съдържа 4 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 6 mm, с вдлъбнато релефно означение 'SV 572' от едната страна и '10' от другата.

### Tivicay 25 mg филмирани таблетки

Светложълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 7 mm, с вдлъбнато релефно означение 'SV 572' от едната страна и '25' от другата.

### Tivicay 50 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър 9 mm, с вдлъбнато релефно означение 'SV 572' от едната страна и '50' от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Tivicaу е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) възрастни, юноши и деца над 6 години.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Tivicaу трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

*Пациенти, инфектирани с HIV-1, без документирана или клинично подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори*

Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg (една таблетка) перорално веднъж дневно.

Долутегравир трябва да се прилага два пъти дневно при тази популация, когато се прилага едновременно с някои лекарства (напр. ефавиренц, невирапин, типранавир/ритонавир или рифампицин). Моля, вижте точка 4.5.

*Пациенти, инфектирани с HIV-1, с резистентност към класа интегразни инхибитори (документирана или клинично подозирана)*

Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg (една таблетка) два пъти дневно.

Моделирането предполага, че при наличие на документирана резистентност, която включва Q148 +  $\geq 2$  вторични мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, може да се обмисли повишаване на дозата при пациенти с ограничени възможности за лечение (по-малко от 2 активни вещества) поради повишена резистентност към много класове (вж. точка 5.2).

Решението, да се прилага долутегравир при тези пациенти, трябва да се вземе според типа резистентност към интегразни инхибитори (вж. точка 5.1).

##### *Юноши на възраст на и над 12 години*

При юноши (на възраст 12 до под 18 години и с телесно тегло най-малко 40 kg), инфектирани с HIV-1 и без резистентност към класа интегразни инхибитори, препоръчителната доза долутегравир е 50 mg веднъж дневно. При наличие на резистентност към интегразни инхибитори няма достатъчно данни за да се препоръча доза долутегравир при юноши.

##### *Деца на възраст 6 до по-малко от 12 години*

При пациенти, инфектирани с HIV-1 без резистентност към класа интегразни инхибитори, препоръчителната доза долутегравир при деца (на възраст 6 до по-малко от 12 години и с телесно тегло най-малко 15 kg) се определя според теглото на детето. При наличие на резистентност към интегразни инхибитори няма достатъчно данни за да се препоръча доза долутегравир при деца. Препоръките за дозиране според теглото са представени в таблица 1.

**Таблица 1 Педиатрични препоръки за дозиране**

Телесно тегло (kg)	Доза
15 до по-малко от 20	20 mg веднъж дневно (Приети като две таблетки по 10 mg)
20 до по-малко от 30	25 mg веднъж дневно
30 до по-малко от 40	35 mg веднъж дневно (Приети като една таблетка 25 mg и една таблетка 10 mg)
40 или повече	50 mg веднъж дневно

Трябва да се следват специфичните препоръки за дозиране за таблетката 10 mg, както е уточнено в Таблица 1. По тази причина, еднократната дневна доза 50 mg не трябва да се дава като пет таблетки по 10 mg (вж. точка 5.2).

#### *Пропуснати дози*

Ако пациентът пропусне доза Tivicaу, той трябва да приеме Tivicaу колкото е възможно по-бързо, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

#### *Старческа възраст*

Има ограничени данни за приложението на долутегравир при пациенти на и над 65 години. Няма данни, че при пациентите в старческа възраст се налага приложение на различна доза в сравнение с по-младите възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко ( $CrCl < 30$  ml/min, не на диализа) бъбречно увреждане. Няма налични данни за пациенти на диализа, въпреки че при тази популация не се очакват разлики във фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Няма налични данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh). По тази причина долутегравир трябва да се използва с внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на долутегравир при деца на възраст под 6 години или с телесно тегло под 15 kg все още не са установени. При наличие на резистентност към интегразни инхибитори, няма достатъчно данни, за да се препоръча доза долутегравир при деца и юноши. Данните, които са налични понастоящем, са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Tivicaу може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, е за предпочитане Tivicaу да се приема с храна, за да се увеличи експозицията (особено при пациенти с Q148 мутации) (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества,

изброени в точка 6.1.

Tivicaу не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на транспортера на органични катиони (ОСТ) 2, включително, но не само, фампридин (известен също като далфампридин; вж. точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

##### Резистентност към класа интегразни инхибитори, която е от особено значение

При решението да се прилага долутегравир при наличието на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се има предвид, че активността на долутегравир значително се компрометира за вирусни шамове с Q148+≥2 вторични мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (вж. точка 5.1). Не е известно до каква степен долутегравир осигурява допълнителна ефикасност при наличието на такава резистентност към класа интегразни инхибитори (вж. точка 5.2).

##### Реакции на свръхчувствителност

При прием на долутегравир са съобщавани реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, конституционални симптоми и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции. Приемът на долутегравир и други suspectни лекарствени продукти трябва да се спре незабавно, ако се появят признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив, придружен с повишени чернодробни ензими, повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, оток на лицето, еозинофилия, ангиоедем). Трябва да се проследява клиничния статус, както и стойностите на чернодробните аминотрансферази и билирубина. Забавяне в спирането на лечението с долутегравир или други suspectни активни вещества, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща алергична реакция.

##### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеца от започване на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

При някои пациенти, с коинфекция с хепатит В и/или С, при започване на терапия с долутегравир, е наблюдавано повишаване на биохимичните чернодробни показатели във връзка със синдрома на имунна реактивация. Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С. Особено внимание

трябва да се обърне при започване или поддържане на ефективна терапия за хепатит В (според указанията за лечение), когато се започва терапия на базата на долутегравир при пациенти с коинфекция с хепатит В (вж. точка 4.8).

### Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че долутегравир или която и да било друга антиретровирусна терапия, не води до излекуване на HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради това пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение на лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

### Лекарствени взаимодействия

При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори трябва да се избягват фактори, които намаляват експозицията на долутегравир. Това включва едновременно приложение с лекарствени продукти, които намаляват експозицията на долутегравир (напр. антиациди, съдържащи магнезий/алуминий, добавки, съдържащи желязо и калций, мултивитаминови и лекарства индуктори, етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), типранавир/ритонавир, рифампицин, жълт кантарион и някои антиепилептични лекарствени продукти) (вж. точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременното приложение на долутегравир с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с долутегравир. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45-59 ml/min) и се препоръчва предпазлив подход. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

### Ламивудин и долутегравир

Схемата с две лекарства, долутегравир 50 mg веднъж дневно и ламивудин 300 mg веднъж дневно, е изследвана в две големи рандомизирани и заслепени проучвания GEMINI 1 и GEMINI 2 (вж. точка 5.1). Тази схема е подходяща само за лечение на HIV-1 инфекция, при която няма известна или подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори или към ламивудин.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефект на други средства върху фармакокинетиката на долутегравир

Всички фактори, които намаляват експозицията на долутегравир, трябва да бъдат избягвани при наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори.

Долутеграви́р се елиминира главно чрез метаболизъм чрез UGT1A1. Долутеграви́р, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp и BCRP. Поради това, лекарствени продукти, които индуцират тези ензими, могат да понижат плазмената концентрация на долутеграви́р и да намалят терапевтичния ефект на долутеграви́р (вж. Таблица 2). Едновременно приложение на долутеграви́р и други лекарствени продукти, които инхибират тези ензими, може да повиши плазмената концентрация на долутеграви́р (вж. Таблица 2).

Абсорбцията на долутеграви́р се намалява от някои антиацидни средства (вж. Таблица 2).

#### Ефект на долутеграви́р върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

*In vivo* долутеграви́р няма ефект върху мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутеграви́р да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой главен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вж. точка 5.2).

*In vitro* долутеграви́р инхибира бъбречния транспортер 2 на органични катиони (OCT2) и мултилекарствения и токсин-екструдирещ транспортер (MATE) 1. *In vivo* при пациенти е наблюдавано понижаване с 10-14% на креатининовия клирънс (секреторната фракция е зависима от транспорта на OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутеграви́р може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OCT2 и/или MATE-1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 2).

*In vitro* долутеграви́р инхибира бъбречните захващащи транспортери, транспортерите на органични аниони (OAT1) и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Не е проучено инхибирането на OAT3 *in vivo*. Долутеграви́р може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 2.

#### Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутеграви́р и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 2 (повишаването е означено с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, площта под кривата концентрация-време с “AUC”, максималната наблюдавана концентрация с “C<sub>max</sub>”, концентрацията в края на дозовия интервал с “C<sub>τ</sub>”).

**Таблица 2: Лекарствени взаимодействия**

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
<b>HIV-1 антивирусни средства</b>		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етрави́рин без „усилени“ протеазни инхибитори	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Етрави́рин ↔	Етрави́рин без „усилени“ протеазни инхибитори намалява плазмената концентрация на долутеграви́р. Препоръчителната доза долутеграви́р при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с етрави́рин без „усилени“ протеазни инхибитори. При

	(индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. Долутегравир не трябва да се прилага с етравирин без едновременно приложение с атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир при пациенти, резистентни на интегразни инхибитори (вж. по-надолу в таблицата).
Лопинавир/ритонавир + етравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>t</sub> ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир/ритонавир + етравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>t</sub> ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>t</sub> ↓ 75%  Ефавиренц ↔ (минали контроли) (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с ефавиренц. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват ефавиренц (вж. точка 4.4).
Невирапин	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се намаляване на експозицията, подобно на това, наблюдавано при ефавиренц, поради индукция.)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с невирапин. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват невирапин (вж. точка 4.4).
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>t</sub> ↑ 22% Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8%	Не е необходимо коригиране на дозата.

		Тенофовир ↔	
<b>Протеазни инхибитори</b>			
Атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>t</sub> ↑ 180%  Атазанавир ↔ (минали контроли) (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.  Дозата на Tivicay не трябва да е по-висока от 50 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир (вж. точка 5.2) поради липса на данни.	
Атазанавир/ритонавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>t</sub> ↑ 121%  Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.  Дозата на Tivicay не трябва да е по-висока от 50 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир (вж. точка 5.2) поради липса на данни.	
Типранавир/ритонавир (TPV+RTV)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>t</sub> ↓ 76% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутеграви́р при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с типранавир/ритонавир. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).	
Фозампренавир/ритонавир (FPV+RTV)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>t</sub> ↓ 49% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата при липса на резистентност към класа интегразни инхибитори. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, трябва да се обмислят алтернативни комбинации, които не включват фозампренавир/ритонавир.	
Дарунавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.	
Лопинавир/ритонавир	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Не е необходимо коригиране на дозата.	
<b>Други антивирусни средства</b>			
Даклатасвир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 33%	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутеграви́р в клинично	

	$C_{max}$ ↑ 29% $C_t$ ↑ 45% Даклатасвир ↔	значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Други средства</b>		
<i>Антиаритмични средства</i>		
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OAT2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин и долутегравир е противопоказано.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ $AUC$ ↓ 49% $C_{max}$ ↓ 33% $C_t$ ↓ 73%	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с карбамазепин. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, трябва да се използват алтернативни средства.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (Не е проучвано, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, трябва да се използват алтернативни комбинации, които не включват тези метаболитни индуктори.
<i>Азолони противогъбични средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (Не е проучено)	Не е необходимо коригиране на дозата. Въз основа на данните от други CYP3A4 инхибитори, не се очаква значително повишаване.
<i>Растителни лекарствени продукти</i>		
Жълт кантарион	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с жълт кантарион. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При пациенти, резистентни на интегразни инхибитори, трябва да се използват алтернативни комбинации, които не включват жълт кантарион.
<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий	Долутегравир ↓ $AUC$ ↓ 74% $C_{max}$ ↓ 72%	Антиациди, съдържащи магнезий/ алуминий, трябва да се приемат по различно време от

	(Комплексно свързване с поливалентни йони)	приложението на долутегравиr (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи калций	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици трябва да се приемат по различно време от приложението на долутегравиr (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи желязо	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	
Мултивитамици	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон	Долутегравиr ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При едновременно приложение с долутегравиr 50 mg веднъж дневно: Метформин AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% При едновременно приложение с долутегравиr 50 mg два пъти дневно: Метформин AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	За да се поддържа гликемичен контрол, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин, при започване и спиране на едновременно приложение на долутегравиr с метформин. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутегравиr, заради повишения риск от лактатна ацидоза при тези пациенти, поради повишената концентрация на метформин (точка 4.4).
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Рифампицин	Долутегравиr ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>t</sub> ↓ 72% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравиr при възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин при липса на резистентност към класа интегразни инхибитори. При педиатрични пациенти еднократната доза, въз основа на телесното тегло трябва да се прилага два пъти дневно. При наличие на резистентност към класа

		интегразни инхибитори, тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>t</sub> ↓ 30% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол (ЕЕ) и Норелгестромин (NGMN)	Долутегравир ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на пероралните контрацептиви при едновременно приложение с долутегравир.
<i>Аналгетици</i>		
Метадон	Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>t</sub> ↓ 1%	Не е необходимо коригиране на дозата на нито едно от двете лекарства.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал (ЖДРП) трябва да преминат тест за бременност преди започване на лечение с долутегравир. ЖДРП, които приемат долутегравир, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

##### Бременност

Предварителните данни от обсервационно проучване предполагат повишена честота на дефекти на невралната тръба (0,9%) при майките с експозиция на долутегравир към момента на зачеване, в сравнение с майките на терапевтични схеми, които не съдържат долутегравир (0,1%). Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 — 0,1%). Тъй като дефектите на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от развитието на плода (когато невралната тръба се затваря), този потенциален риск се отнася за жени с експозиция на долутегравир към момента на зачеване и при ранна бременност. Поради потенциалния риск от дефекти на невралната тръба долутегравир не трябва да се използва през първия триместър, освен ако няма друга алтернатива.

Изходът на повече от 1 000 случая на бременност при експозицията през втория и третия триместър при бременни жени не показва данни за повишен риск от малформации и отрицателни ефекти върху плода и новороденото. Въпреки това, тъй като не е известен механизмът, по който долутегравир може да влияе върху бременността при хора, не може да се потвърди безопасност при употреба през втория и третия триместър. Долутегравир трябва да се използва през втория и третия триместър на бременността само когато очакваната полза

оправдава потенциалния риск за плода.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни не са установени неблагоприятни последици за развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3). Установено е, че долутегравир преминава през плацентата при животни.

### Кърмене

Не е известно дали долутегравир се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на долутегравир в млякото. При плъхове с лактация, на които е приложена единична перорална доза от 50 mg/kg на 10-тия ден след раждането, е установено наличие на долутегравир в млякото в концентрации, обикновено по-високи от тези в кръвта. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравир върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравир са съобщавани случаи на замайване. При оценка на способността за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на долутегравир.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-тежката нежелана реакция, наблюдавана при един пациент, е реакция на свръхчувствителност, включваща обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4). Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечението, са гадене (13%), диария (18%) и главоболие (13%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се считат за поне възможно свързани с долутегравир са изброени по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции**

<b>Нарушения на имунната система</b>	Нечести	Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
	Нечести	Синдром на имунна реактивация (вж. точка 4.4)**
<b>Психични нарушения</b>	Чести	Безсъние
	Чести	Ярки сънища
	Чести	Депресия
	Чести	Тревожност
	Нечести	Суицидни мисли*, опит за самоубийство* *особено при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване.
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Много чести	Диария
	Чести	Повръщане
	Чести	Флатуленция
	Чести	Болка в горната коремна област
	Чести	Коремна болка
	Чести	Коремна дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Нечести	Хепатит
	Редки	Остра чернодробна недостатъчност
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	Чести	Сърбеж
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Нечести	Артралгия
	Нечести	Миалгия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Чести	Умора
<b>Изследвания</b>	Чести	Повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза (ALAT) и/или аспартат аминотрансфераза (ASAT)
	Чести	Повишаване на нивата на креатин фосфокиназа (СРК)

\*\*вижте по-долу Описание на избрани нежелани реакции.

Описание на избрани нежелани реакции

*Промени в лабораторните биохимични показатели*

Повишаване на серумния креатинин се наблюдава през първата седмица от лечението с долутегравир, като тези стойности остават стабилни за 48 седмици. Средна промяна от изходната стойност от 9,96  $\mu\text{mol/l}$  е наблюдавана след 48 седмици на лечение. Повишаването на креатинина е сравнимо при различните основни терапевтични схеми. Тези промени не се смятат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулна филтрация.

### *Коинфекция с хепатит В или С*

При проучвания Фаза III, пациентите с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или С, въпреки че честотата на патологични отклонения в ASAT и ALAT е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение. Повишаване на стойностите на чернодробните биохимични показатели във връзка със синдром на имунна реактивация е наблюдавано в началото на лечението с долутегравир при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, особено при тези, при които е спряно лечението за хепатит В (вж. точка 4.4).

### *Синдром на имунна реактивация*

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. Съобщава се и за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимунен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Въз основа на ограничени налични данни при деца и юноши (на възраст 6 до под 18 години и с телесно тегло най-малко 15 kg), няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Понастоящем има ограничен опит с предозиране на долутегравир.

Ограниченият опит от единични по-високи дози (до 250 mg при здрави доброволци) не показва специфични симптоми или признаци, освен изброените като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с долутегравир. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване. Тъй като долутегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, други антивирусни средства, АТС код: J05AX12

#### Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е основно за цикъла на репликация на HIV.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Антивирусна активност в клетъчна култура*

IC<sub>50</sub> за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на моноклеарни клетки от периферна кръв (РВМС) е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC<sub>50</sub> са наблюдавани за клинични изолати без някаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолата на монофилетични групи А, В, С, D, E, F и G и група О, средната стойност на IC<sub>50</sub> е 0,2 nM (граници 0,02-2,14). Средната IC<sub>50</sub> за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (граници 0,09-0,61).

##### *Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства*

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с долутегравир и други проучвани антиретровирусни средства: ставудин, абакавир, ефавиренц, невирапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирик и ралтегравир. В допълнение, не са наблюдавани антагонистични ефекти за долутегравир и адефовир, и рибавирин не е показал забележим ефект върху активността на долутегравир.

##### *Ефект на човешки серум*

В 100% човешки серум, средното изместване на протеините е 75 пъти, което води до коригирана за протеини стойност на IC<sub>90</sub> 0,064 µg/ml.

#### Резистентност

##### *Резистентност in vitro*

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. При използване на лабораторен щам HIV-1 ШВ по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно със субституции на позиции S153Y и F, което води до максимална промяна в чувствителността от 4 пъти (граници 2-4). Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравир в клинични проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани мутации E92Q (FC 3) и G193E (също FC 3). Мутация E92Q е селектирана при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравир, които в следствие са лекувани с долутегравир (вписана като вторична мутация за долутегравир).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, и при петте изолата (след 20 седмици и след това) е наблюдавана мутация R263K. При изолати подтип С (n=2) и A/G (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, но нелекувани с интегразни инхибитори, с подтип В и С в клиничната програма, но без ефекти върху чувствителността към долутегравир *in vitro*. G118R намалява чувствителността към

долутегравир при място-насочени мутантни форми (FC 10), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравир в програмата фаза III.

Първични мутации за ралтегравир/елвитегравир (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/S, E92Q и T66I) не повлияват чувствителността към долутегравир *in vitro* като единични мутации. При включване на мутации, определени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравир/елвитегравир), към тези първични мутации в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравир все още остава непроменена (FC <2 спрямо дивия тип вирус), с изключение на случая с Q148-мутации, при който FC от 5-10 или по-висока се наблюдава при комбинации от някои вторични мутации. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е потвърден в пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432, започващ с място-насочени мутантни форми, носещи N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (FC остава непроменен около 1). За разлика от това, при започване с мутантни форми, носещи мутация Q148H (FC 1), са наблюдавани различни вторични мутации с последващо повишаване на FC до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (FC спрямо див тип вирус) не е определена. Генотипната резистентност е била по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравир, от пациенти, лекувани с ралтегравир, са анализирани за чувствителност към долутегравир. Долутегравир е показал FC по-малко или равно на 10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

#### *Резистентност in vivo*

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + 2 NRTI във фаза IIb и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n=1118, проследяване за 48-96 седмици). При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + ламивудин в проучванията GEMINI през седмица 48 (n=716), не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI.

При пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор (изпитване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция с максимум на FC 1,93, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция с максимум на FC 0,92 и един участник е имал предшестващи интегразни мутации, и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с интегразно резистентен вирус чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори (проучване VIKING-3) са селектирани следните мутации при 32-ма пациенти с дефиниран по протокол вирусологичен неуспех (PDVF) на 24-та седмица и със съответстващи генотипове (всички лекувани с долутегравир 50 mg два пъти дневно + оптимизирана подлежаща терапия): 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) и E157E/Q (n=1). Резистентността към интегразни инхибитори, появяваща се по време на лечението, обикновено е наблюдавана при пациенти с анамнеза за Q148-мутация (при започване на лечението или по анамнестични данни). Други петима участници са претърпели PDVF между 24-та седмица и 48-ма седмица и 2-ма от тези 5 са имали мутации, възникнали по време на лечението. Мутациите, възникнали по време на лечението или комбинациите от

наблюдаваните мутации са L74I (n=1), N155H (n=2).

Изпитването VIKING-4 проучва долутегравир (плюс оптимизирана подлежаща терапия) при участници с първична генотипна резистентност към интегразни инхибитори при скрининга при 30 участници. Наблюдаваните мутации, възникнали по време на лечението, са в съответствие с тези, наблюдавани в проучването VIKING-3.

#### Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти върху QTc интервала при дози, надвишаващи клиничната доза приблизително три пъти.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Пациенти без предшестващо лечение

Ефикасността на долутегравир при лица, инфектирани с HIV, без предшестваща терапия, се основава на анализ на данни на 96-та седмица от две рандомизирани, международни, двойнослепи, активно контролирани проучвания, SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467). Това се подкрепя от данни на 96-та седмица от отворено, рандомизирано и активно-контролирано проучване FLAMINGO (ING114915) и допълнителни данни от отворената фаза на проучването SINGLE до 144-та седмица. Ефикасността на долутегравир в комбинация с ламивудин при възрастни се подкрепя от данни на първична крайна точка на 48-ма седмица от две идентични 148-седмични, рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, неинфериорни проучвания GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543).

В SPRING-2 822 възрастни са рандомизирани и са получавали поне една доза долутегравир 50 mg веднъж дневно или ралтегравир (RAL) 400 mg два пъти дневно, като и в двата случая са прилагани с ABC/3TC или TDF/FTC. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 36 години, 14% са били жени, 15% не са били от бялата раса, 11% са имали коинфекция с хепатит В и/или С, а 2% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение.

В SINGLE 833 участници са рандомизирани и са получавали поне една доза долутегравир 50 mg веднъж дневно с фиксирана доза абакавир-ламивудин (DTG + ABC/3TC) или фиксирана доза ефавиренц-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 35 години, 16% са били жени, 32% не са били от бялата раса, 7% са имали коинфекция с хепатит С, а 4% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение.

Първичната крайна точка и другите резултати на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) за SPRING-2 и SINGLE са показани в Таблица 4.

**Таблица 4. Отговор в SPRING-2 и SINGLE на 48-ма седмица (Алгоритъм тип “snapshot”, <50 копия/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Долутегравир 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411	Долутегравир 50 mg + ABC/ЗТС веднъж дневно N=414	EFV/TDF/FTC веднъж дневно N=419
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml</b>	88%	85%	88%	81%
<b>Разлика в лечението*</b>	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Липса на вирусологичен отговор†</b>	5%	8%	5%	6%
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml от изходните ковариати</b>				
<b>Изходен вирусен товар (копия/ml)</b>				
≤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%)
<b>Изходни CD4+ (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <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%)
<b>Подлежаща терапия с NRTI</b>				
ABC/ЗТС	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
<b>Пол</b>				
Мъжки	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Раса</b>				
Бяла	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-американски/ Африкански произход/Друга	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Възраст (години)</b>				
<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%)
Медиана на промяната на CD4 от изходните стойности	230	230	246‡	187‡
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори. † Включва лица, при които основната терапевтична схема е сменена с нов клас или основната терапевтична схема е сменена без това да е разрешено по протокол, или поради липса на ефикасност преди 48-ма седмица (само за SPRING-2), лица, които са спрели лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност, както и лица, които са имали ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Коригираната средна разлика в лечението е била статистически значима (p<0,001)				

В проучването SPRING-2, на 48-ма седмица, долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир, а в проучването SINGLE долутегравир + ABC/ЗТС показва превъзходство спрямо ефавиренц/TDF/FTC (p=0,003), таблица 4 по-горе. В проучването SINGLE медианата на времето до вирусна супресия е по-малка при пациентите, лекувани с долутегравир (28 спрямо 84 дни, (p<0,0001, предварително определен и коригиран за множественост анализ).

Резултатите на 96-та седмица са в съответствие с тези, наблюдавани на 48-ма седмица. В проучването SPRING-2 долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир (вирусна супресия при 81% спрямо 76% от пациентите) и е с медиана на промяна в броя на CD4 съответно 276 спрямо 264 клетки/mm<sup>3</sup>. В проучването SINGLE, долутегравир + ABC/3TC показва превъзходство спрямо EFV/TDF/FTC (вирусна супресия при 80% спрямо 72%, разлика в лечението 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006 и с коригирана средна промяна в броя на CD4 съответно 325 спрямо 281 клетки/mm<sup>3</sup>. На 144-та седмица в отворената фаза на проучването SINGLE се поддържа вирусологична супресия, рамото на долутегравир + ABC/3TC (71%) показва превъзходство спрямо рамото на EFV/TDF/FTC (63%), разликата в лечението е 8,3% (2,0, 14,6).

В проучването FLAMINGO (ING114915), отворено, рандомизирано и активно-контролирано проучване, 484 инфектирани с HIV-1 възрастни, които не са приемали антиретровирусна терапия, са приемали една доза долутегравир 50 mg веднъж дневно (n=242) или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 mg/100 mg веднъж дневно (n=242) заедно с ABC/3TC или TDF/FTC. Медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е била 34 години, 15% са били жени, 28% не са били от бялата раса, 10% са имали коинфекция с хепатит В и/или С и 3% са били CDC клас С; тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение. Вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на долутегравир (90%) е по-висока в сравнение с групата на DRV/r (83%) на 48-ма седмица. Корикираната разлика в съотношението и 95% CI са 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. На 96-та седмица, вирусологичната супресия в групата на долутегравир (80%) е по-висока спрямо групата на DRV/r (68%), (корикирана разлика в лечението [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2].

В идентични 148-седмични, рандомизирани, двойнослепи проучвания GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), 1 433 инфектирани с HIV-1 възрастни участници, които не са приемали антиретровирусна терапия са рандомизирани или на схема с две лекарства, долутегравир 50 mg плюс ламивудин 300 mg веднъж дневно, или на схема с три лекарства, долутегравир 50 mg веднъж дневно с фиксирана доза TDF/FTC. Участниците са включени със скрининг на плазмена HIV-1 РНК от 1 000 копия/ml до ≤ 500 000 копия/ml. В сборният анализ на изходно ниво медианата на възрастта на пациентите е 33 години, 15% са жени, 32% не са от бялата раса, 6% имат коинфекция с хепатит С и 9% са CDC стадий 3. Приблизително една трета от пациентите са инфектирани с HIV различен от В подтип. Тези характеристики са сходни при различните групи на лечение. Вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на долутегравир плюс ламивудин не превъзхожда тази в групата на долутегравир плюс TDF/FTC на 48-ма седмица, както е показано в Таблица 5. Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези от отделните проучвания, за които първичната крайна точка е постигната (разлика в дяла <50 копия/ml плазмена HIV-1 РНК на седмица 48 въз основа на Алгоритъм тип "snapshot"). Корикираната разлика е -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) за GEMINI-1 и -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) за GEMINI-2 с предварително определена разлика за не по-малка ефикасност от 10%.

**Таблица 5 Отговор (<50 копия/ml, snapshot) в GEMINI 1 + 2, сборни данни.**

	<b>DTG + 3TC (N=716) n/N (%)</b>	<b>DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)</b>
Общ брой пациенти	655/716 (91)	669/717 (93)
	коригирана разлика -1,7% (CI 95-4,4; 1,1) <sup>a</sup>	
по HIV-1 RNA на изходно ниво		
≤100 000 копия/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 копия/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
по CD4+		
≤200 клетки/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 клетки/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
по HIV-1 подтип		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Различен от B	231/249 (93)	217/229 (95)
Рибанд до седмица 48 <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Средна промяна в броя на CD4 от изходно ниво на седмица 48, клетки/mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> коригирана спрямо изходните стратификационни фактори: плазмена HIV-1 РНК (≤100 000 копия/ml спрямо >100 000 копия/ml) и брой на CD4+ клетки (≤200 клетки/mm <sup>3</sup> спрямо >200 клетки/mm <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> Потвърдени плазмени нива на HIV-1 РНК до ≥200 копия/ml след потвърдена преди това супресия до <200 копия/ml.		

*Резистентност, възникваща в хода на лечението при пациенти с неуспешна терапия, които не са лекувани преди*

По време на лечение от 96 седмици в проучванията SPRING-2 и FLAMINGO и 144 седмици в проучването SINGLE в рамената, включващи долутегравир, не са наблюдавани случаи на първична резистентност, възникваща в хода на лечението към интегразния клас или класа на NRTI. В сравнителните рамена в проучването FLAMINGO при пациенти, лекувани с дарунавир/г също липсва резистентност, възникваща в хода на лечението. В SPRING-2 четирима пациенти в рамото на RAL са с неуспех, с големи NRTI мутации и един е с резистентност към ралтегравир; в проучването SINGLE шестима пациенти в рамото на EFV/TDF/FTC са с неуспех, с мутации, свързани с NNRTI резистентност и един е развил голяма NRTI мутация. По време на 48-те седмици в проучванията GEMINI-1 и GEMINI-2 не са наблюдавани случаи на резистентност, възникваща в хода на лечението към интегразния клас или към класа на NRTI в рамото на лечение с DTG+3TC или в сравнителното рамо DTG+ TDF/FTC.

Пациенти с предшестващ неуспех от лечението, но без експозиция на класа интегразни инхибитори

В международното, многоцентрово, двойносляпо проучване SAILING (ING111762), 719 възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1, с предшестваща антиретровирусна терапия (АРТ), са рандомизирани и са приемали долутегравир 50 mg веднъж дневно или ралтегравир 400 mg два пъти дневно с избрана от изследователя основна терапевтична схема, състояща се от до 2 средства (включваща най-малко едно напълно активно средство). На изходно ниво средната възраст на пациентите е била 43 години, 32% са били жени, 50% не са били от бялата раса, 16% са имали коинфекция с хепатит В и/или С, а 46% са били CDC клас С. Всички

пациенти са имали резистентност към най-малко два класа АРТ, а 49% от участниците са имали резистентност към най-малко 3 класа АРТ в началото на лечението.

Резултатите на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) за SAILING са показани в Таблица 6.

**Таблица 6. Отговор в SAILING на 48-ма седмица (Алгоритъм тип “snapshot”, <50 копия/ml)**

	<b>Долутегравир 50 mg веднъж дневно + BR N=354§</b>	<b>RAL 400 mg два пъти дневно + BR N=361§</b>
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml</b>	71%	64%
Коригирана разлика в лечението ‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
<b>Липса на вирусологичен отговор</b>	20%	28%
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml от изходните ковариати</b>		
<b>Изходен вирусен товар (копия/ml)</b>		
≤50 000 копия/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 копия/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>Изходни CD4+ (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 до <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 до <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
<b>Основна терапевтична схема</b>		
Скор за генотипна чувствителност* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Скор за генотипна чувствителност* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
<b>Приложение на DRV в основна терапевтична схема</b>		
Без приложение на DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Приложение на DRV с първични PI мутации	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Приложение на DRV без първични PI мутации	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
<b>Пол</b>		
Мъжки	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Женски	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
<b>Раса</b>		
Бяла	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афро-американски/Африкански произход/Друга	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
<b>Възраст (години)</b>		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
<b>HIV подтип</b>		
Монофилетична група В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Монофилетична група С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Други †	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Средно повишаване на CD4+ Т клетки (клетки/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори. § 4 участници са изключени от анализа за ефикасност поради интегритет на данните на едно от местата за изпитване. *Скорът за генотипна чувствителност (GSS) е дефиниран като общия брой АРТ в основната терапевтична схема, към който вирусният изолат на определен участник е показал чувствителност на изходно ниво при тестове за генотипна резистентност. †Други включени монофилетични групи: Комплекс (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), всички други <10.		

В проучването SAILING вирусологичната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата,

приемаща Tivicay (71%) е със статистическо превъзходство в сравнение с групата, приемаща ралтегравир (64%) на 48-ма седмица ( $p=0,03$ ).

Статистически по-малко участници са с неуспех от терапията, поради резистентност към интегразни инхибитори, възникнала в хода на терапията, с Tivicay (4/354, 1%), в сравнение с ралтегравир (17/361, 5%) ( $p=0,003$ ) (вж. „Резистентност in vivo” по-горе за повече информация).

Пациенти с неуспех от предходно лечение, което е включвало интегразен инхибитор (и резистентност към класа интегразни инхибитори)

В многоцентровото, отворено, еднорупово проучване VIKING-3 (ING112574), възрастни, инфектирани с HIV-1, с предшестваща експозиция на АРТ, с вирусологичен неуспех и данни за настояща или налична в миналото резистентност към ралтегравир и/или елвитегравир, приемат Tivicay 50 mg два пъти дневно с настоящата си неуспешна основна терапевтична схема за 7 дни, но с оптимизирана основна АРТ от 8-мия ден. В проучването са включени 183 пациенти, 133 с резистентност към интегразни инхибитори при скрининга и 50 само с анамнестични данни за резистентност (но не и при скрининга). Ралтегравир/елвитегравир е част от настоящата неуспешна терапевтична схема при 98/183 пациенти (част от предшестващи неуспешни терапии при другите). В началото на лечението средната възраст на пациентите е 48 години, 23% са жени, 29% не са от бялата раса и 20% са с коинфекция с хепатит В и/или С. Медианата на изходните стойности на CD4+ е 140 клетки/mm<sup>3</sup>, медианата на продължителността на предшестващата АРТ е 14 години, а 56% от пациентите са с CDC Клас С. Участниците показват резистентност към различни класове АРТ на изходно ниво: 79% са с  $\geq 2$  NRTI, 75%  $\geq 1$  NNRTI и 71%  $\geq 2$  PI големи мутации; 62% имат различен от R5 вирус.

Средната промяна на HIV РНК, спрямо изходното ниво, на 8-ми ден (първична крайна точка) е  $-1,4 \log_{10}$  копия/ml (95% CI  $-1,3 - -1,5 \log_{10}$ ,  $p < 0,001$ ). Отговорът е свързан с изходния INI мутационен път, както е показано в Таблица 7.

**Таблица 7. Вирусологичен отговор (8-ми ден) след 7 дни функционална монотерапия при пациенти, приемащи RAL/EVG като част от настояща неуспешна терапевтична схема, VIKING 3**

Изходни параметри	DTG 50 mg два пъти дневно N=88*		
	n	Средна (SD) плазмена HIV-1 РНК $\log_{10}$ c/ml	Медиана
Група с установена интегразна мутация на изходно ниво, с настоящ прием на RAL/EVG			
Първична мутация, различна от Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 вторична мутация <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ $\geq 2$ вторична мутация <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* От 98 на RAL/EVG като част от настоящ терапевтичен режим с неуспех, 88 са имали установени първични INI мутации на изходно ниво и плазмен HIV-1 РНК резултат за оценка на 8-ми ден			
<sup>a</sup> Включени първични IN резистентни мутации N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
<sup>b</sup> Вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

При пациенти без първична мутация, установена на изходно ниво (N=60) (т.е. RAL/EVG, които не са част от настояща неуспешна терапия), е имало  $1,63 \log_{10}$  намаляване на вирусния товар на 8-мия ден.

След фазата на функционална монотерапия, участниците са имали възможността за повторно оптимизиране на основната терапевтична схема, когато това е било изпълнимо. Общият процент на отговор в продължение на 24 седмична терапия, 69% (126/183), обикновено се поддържа в продължение на 48 седмици с 116/183 (63%) от пациентите с HIV-1 РНК <50c/ml (ИТТ-Е, Алгоритъм тип „snapshot”). Когато се изключат пациентите, които са спрели терапията поради липса на ефикасност и тези с големи отклонения от протокола (неточно дозиране на долутегравир, прием на забранено съпътстващо лечение), а именно „популацията с вирусологичен отговор”, съответният процент на отговор е 75% (120/161, 24-та седмица) и 69% (111/160, 48-ма седмица).

Отговорът е по-нисък при пациенти с налична изходна Q148-мутация и особено при наличие на  $\geq 2$  вторични мутации, Таблица 8. Общият скор за чувствителност (OSS) на оптимизираната основна терапевтична схема не е свързан с отговора на 24-та седмица, нито с отговора на 48-ма седмица.

**Таблица 8. Отговор по резистентност на изходно ниво, VIKING-3. Популация с вирусологичен отговор (HIV-1 РНК <50 c/ml, Алгоритъм тип “snapshot”)**

Група с установена интегразна мутация	24-та седмица (N=161)					48-ма седмица (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Общо	Общо
Без първични IN мутации <sup>1</sup>	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Първични мутации, различни от Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 вторична мутация <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + $\geq 2$ вторични мутации <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

<sup>1</sup> Анамнестични или фенотипни данни за резистентност само към интегразни инхибитори.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
 OSS: комбинирана генотипна и фенотипна резистентност (Monogram Biosciences Net Assessment)

Медианата на промяната на броя на CD4+ Т клетките от изходната стойност за VIKING-3, въз основа на данни от наблюдението е 61 клетки/mm<sup>3</sup> на 24-та седмица и 110 клетки/mm<sup>3</sup> на 48-ма седмица.

В двойносляпото, плацебо-контролирано проучване VIKING-4 (ING116529) 30 възрастни, инфектирани с HIV-1, с предшестваща експозиция на АРТ и с първична генотипна резистентност към интегразни инхибитори при скрининга, са рандомизирани да приемат долутегравир 50 mg два пъти дневно или плацебо заедно с настоящата си неуспешна терапия за 7 дни, последвано от отворена фаза, в която всички пациенти са приемали долутегравир. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е била 49 години, 20% са били жени, 58% не са били от бялата раса и 23% са имали коинфекция с хепатит В и/или С. Медианата на CD4+ на изходно ниво е била 160 клетки/mm<sup>3</sup>, медианата на продължителност на предшестващата АРТ е била 13 години и 63% са били CDC Клас С. Участниците, показали резистентност към различни

класове АРТ на изходно ниво: 80% са имали  $\geq 2$  NRTI, 73%  $\geq 1$  NNRTI и 67%  $\geq 2$  PI големи мутации; 83% са имали различен от R5 вирус. Шестнадесет от 30 участници (53%) са били с Q148 вирус на изходно ниво. Първичната крайна точка на 8-ми ден показва, че долутегравир 50 mg два пъти дневно превъзхожда плацебо, с коригирана средна разлика в лечението за промяната от изходното ниво в плазмената HIV-1 РНК от  $-1,2 \log_{10}$  копия/ml (95% CI  $-1,5 - -0,8 \log_{10}$  копия/ml,  $p < 0,001$ ). Отговорите на 8-ми ден в това плацебоконтролирано проучване са в пълно съответствие с тези, наблюдавани във VIKING-3 (което не е плацебоконтролирано), включително категориите резистентност към интегразни инхибитори на изходно ниво. На 48-ма седмица 12/30 (40%) участници са имали HIV-1 РНК  $< 50$  копия/ml (ITT-E, алгоритъм Snapshot).

В комбиниран анализ на VIKING-3 и VIKING-4 ( $n=186$ , популация с вирусологичен отговор), процентът на участниците с HIV РНК  $< 50$  копия/ml на 48-ма седмица е 123/186 (66%). Процентът на участниците с HIV РНК  $< 50$  копия/ml е 96/126 (76%) за мутации, които не са Q148, 22/41 (54%) за Q148+1 и 5/19 (26%) за Q148+ $\geq 2$  вторични мутации.

#### Педиатрична популация

Във Фаза I/II 48-седмично, многоцентрово, отворено проучване (P1093/ING112578) са оценени фармакокинетичните параметри, безопасността, поносимостта и ефикасността на Tivicay в комбинирани терапевтични схеми при инфектирани с HIV-1 деца и юноши (на възраст 6 до под 18 години) с предшестващо лечение, но нелекувани досега с интегразни инхибитори.

Участниците са стратифицирани по възраст, приемащи Tivicay (70 mg, по 35 mg два пъти дневно,  $n=1$ ; 50 mg веднъж дневно,  $n=5$ ; 35 mg веднъж дневно,  $n=6$ ; 25 mg веднъж дневно,  $n=8$ ; и 20 mg веднъж дневно,  $n=3$ ) плюс оптимизирана основна терапевтична схема.

**Таблица 9 Вирусологична (алгоритъм тип “snapshot”) и имунологична активност от лечението при участници на възраст 6 години и повече в P1093**

	TIVICAY ~1 mg/kg веднъж дневно + оптимизирана основна терапевтична схема	
	Кохорта I (12 до <18 години) ( $n=23$ )	Кохорта II (6 до <12 години) ( $n=23$ )
HIV-1 РНК $< 50$ копия/ml на 24-та седмица, $n$ (%)	16 (70%)	14 (61%)
HIV-1 РНК $< 50$ копия/ml на 48-ма седмица, $n$ (%)	14 (61%)	-
HIV-1 РНК $< 400$ копия/ml на 24-та седмица, $n$ (%)	19 (83%)	18 (78%)
HIV-1 РНК $< 400$ копия/ml на 48-ма седмица, $n$ (%)	17 (74%)	-
Липса на вирусологичен отговор	6	3
Брой на CD4+ клетките		
Медиана на промяната от изходно ниво, клетки/mm <sup>3</sup>	84 <sup>a</sup>	209 <sup>b</sup>
Медиана на процентната промяна от изходно ниво	5% <sup>a</sup>	8% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Данните за броя на CD4+ клетките на 48-ма седмица са получени от 22 участници

<sup>b</sup> Данните за броя на CD4+ клетките на 24-та седмица са получени от 21 участници

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tivicay при педиатрични пациенти с HIV-инфекция на възраст от 4 седмици до под 6 години (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Няма налични данни за употребата на долутегравир плюс ламивудин като схема на лечение с

две лекарства при педиатрични пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на долутегравир са сходни при здрави и при инфектирани с HIV лица. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир е ниска до умерена. В проучвания Фаза I при здрави доброволци интраиндивидуалната CVb% за AUC и C<sub>max</sub> е от ~20 до 40%, а St от 30 до 65% в различните проучвания. Интраиндивидуалната фармакокинетична вариабилност на долутегравир е по-висока при участниците, инфектирани с HIV, отколкото при здравите. Интериндивидуалната вариабилност (CVw%) е по-ниска от интраиндивидуалната.

Не е установена категорична биоеквивалентност между 1x50 mg таблетка и 5x10 mg таблетки. По тази причина еднократна дневна доза 50 mg не трябва да се дава като пет таблетки по 10 mg.

### Абсорбция

След перорално приложение долутегравир се абсорбира бързо, с медиана на T<sub>max</sub> 2 до 3 часа след прием на дозата за таблетната форма.

Храната увеличава степента и намалява скоростта на абсорбция на долутегравир. Бионаличността на долутегравир зависи от съдържанието на храната: храни с ниско, умерено и високо съдържание на мазнини повишават AUC<sub>(0-∞)</sub> на долутегравир, съответно с 33%, 41% и 66%, повишават C<sub>max</sub> с 46%, 52% и 67% и удължават T<sub>max</sub> до 3, 4 и 5 часа от 2 часа на гладно. Тези повишения могат да бъдат клинично значими при наличие на известна резистентност към класа интегразни инхибитори. По тази причина, при пациенти, инфектирани с HIV, с резистентност към класа интегразни инхибитори, се препоръчва Tivicaу да бъде приеман с храна (вж. точка 4.2).

Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена.

### Разпределение

Въз основа на *in vitro* данни, долутегравир се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, привидният обем на разпределение при пациенти, инфектирани с HIV, е 17 l до 20 l. Свързването на долутегравир с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравир. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравир в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерено чернодробно увреждане.

Долутегравир се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). При 13 участници без предшествваща терапия на стабилен режим на лечение с долутегравир плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутегравир в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на свободното вещество и е над IC50).

Долутегравир се открива в мъжките и женски полови пътища. AUC в цервиковагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

### Биотрансформация

Долутеграви́р се метаболизира главно посредством глюкурониране чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента. Долутеграви́р е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непромененото активно вещество е в ниска степен (< 1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени във фецеса. Не е известно дали цялото това количество или само част от него се дължат на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното вещество. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината под формата на етер глюкуронид на долутеграви́р (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, образуван от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0% от общата доза).

### Лекарствени взаимодействия

*In vitro* долутеграви́р не показва директно или слабо инхибиране ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) на ензимите цитохром P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридин дифосфат глюкуронозил трансфераза (UGT)1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутеграви́р не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни, не се очаква долутеграви́р да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на главни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

*In vitro*, долутеграви́р не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

### Елиминиране

Долутеграви́р има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 л/час при пациенти, инфектирани с HIV.

### Линейност/нелинейност

Линейността на фармакокинетиката на долутеграви́р е зависима от дозата и лекарствената форма. След перорално приложение на таблетна форма, като цяло, долутеграви́р е показал нелинейна фармакокинетика с по-малко от дозо-пропорционално повишаване на плазмената експозиция от 2 до 100 mg. Въпреки това, повишаването на експозицията на долутеграви́р изглежда пропорционално на дозата от 25 mg до 50 mg за таблетната форма. С 50 mg два пъти дневно, експозицията в рамките на 24 часа е приблизително двойна в сравнение с 50 mg веднъж дневно.

### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участници, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутеграви́р (ING111521), са показали бърза и дозозависима антивирусна активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с  $2,5 \log_{10}$  на ден 11 за доза от 50 mg. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg.

ФК/ФД моделиране, използващо сборни данни от клинични проучвания при пациенти с интегразна резистентност предполага, че повишаване на дозата от 50 mg два пъти дневно на 100 mg два пъти дневно може да увеличи ефикасността на долутеграви́р при пациенти с интегразна резистентност и ограничени възможности за лечение, поради повишена

резистентност към много класове. Процентът на участниците, при които се наблюдава отговор (HIV-1 РНК <50 c/ml) на 24-та седмица, се предполага да се увеличи с около 4-18% при участници с Q148 +  $\geq$ 2 вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Въпреки че тези симулирани резултати не са потвърдени в клинични проучвания, тази висока доза може да се обмисли при наличие на Q148 +  $\geq$ 2 вторични мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I при пациенти с ограничени възможности за лечение като цяло, поради повишена резистентност към много класове. Няма клинични данни за безопасност или ефикасност на дозата от 100 mg два пъти дневно. Едновременно лечение с атазанавир значително повишава експозицията на долутегравир и не трябва да се прилага в комбинация в такава висока доза, тъй като безопасността при такава експозиция на долутегравир не е установена.

### Специални популации пациенти

#### *Деца*

Фармакокинетиката на долутегравир при 10 инфектирани с HIV-1 юноши, с предшестваща експозиция на антиретровирусна терапия (на възраст 12 до <18 години) е показала, че Tivicaу в доза 50 mg веднъж дневно перорално, води до експозиция на долутегравир, която е сравнима с тази при възрастни, приемали Tivicaу в доза от 50 mg перорално веднъж дневно.

Фармакокинетиката е оценена при 11 деца на възраст 6 до 12 години и показва, че 25 mg веднъж дневно при пациенти с телесно тегло най-малко 20 kg и 35 mg веднъж дневно при пациенти с телесно тегло най-малко 30 kg води до експозиция на долутегравир, която е сравнима с тази при възрастни. В допълнение, популационно ФК моделиране и симулационен анализ са показали, че дозиране на Tivicaу таблетки въз основа на телесното тегло (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) при деца на възраст най-малко 6 години с телесно тегло най-малко 15 kg осигурява експозиция, която е сравнима с тази, наблюдавана при възрастни (50 mg), с най-ниско телесно тегло от 15 до <20 kg, съответстващо на 20 mg дневно.

#### *Старческа възраст*

Популационен фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни е показал, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир при лица на възраст >65 години са ограничени.

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с тежко бъбречно увреждане (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min) и е сравнено със здрави контроли. Експозицията на долутегравир е намалена с приблизително 40% при участници с тежко бъбречно увреждане. Механизмът за понижението не е известен. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Tivicaу не е проучван при пациенти на диализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg долутегравир е приложена на 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е подобна, 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на свободен долутегравир е наблюдавано при участниците с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на Tivicaу не е проучен.

#### *Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими*

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В мета-анализ с използване на фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, водещ до слабо метаболизиране на долутегравир, са имали 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

#### *Пол*

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза IIb и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир.

#### *Раса*

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза IIb и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукълбо (САЩ).

#### *Коинфекция с хепатит В или С*

Популационен фармакокинетичен анализ е показал, че коинфекция с вируса на хепатит С не е имала клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Данните за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и в *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи. Долутегравир не е карциногенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Долутегравир не е повлиял фертилитета при мъжки или женски плъхове в дози до 1 000 mg/kg/дневно, най-високата изпитвана доза (24 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогеност (27 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

Пероралното приложение на долутегравир на бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,40 пъти клиничната експозиция при хора при прием на 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,40 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове, приложението на долутегравир е довело до два смъртни случая при индивиди в периода преди отбиването при 75 mg/kg/ден. По време на лечението на индивидите в периода преди отбиването, средното увеличаване на телесното тегло в тази група се е понижило и понижаването се е наблюдавало по време на цялото проучване при женските индивиди в периода след отбиването. Системната експозиция на

долутегравир при тази доза (въз основа на AUC) е била ~17-20 пъти по-висока от препоръчаната педиатрична експозиция при хора. Не е имало нови идентифицирани таргетни органи при младите индивиди в сравнение с възрастните. В пре-/постнаталното проучване при плъхове за проследяване на развитието е наблюдавано понижение на телесното тегло на развиващото се потомство по време на лактацията при токсична за майката доза (приблизително 27 пъти човешката експозиция при максималната препоръчителна доза при хора).

Ефектът на продължително ежедневнo лечение с високи дози долутегравир е оценено в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е бил гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 21 и съответно 0,82 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg два пъти дневно въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално прилагане на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m<sup>2</sup> е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестинална непоносимост при маймуни настъпва при 15 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 5 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m<sup>2</sup> за клинична доза от 50 mg два пъти дневно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол (E421)  
Микрокристална целулоза  
Повидон (K29/32)  
Натриев нишестен гликолат  
Натриев стеарилфумарат

#### Покритие на таблетката

Поливинилов алкохол - частично хидролизиран  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Талк  
Жълт железен оксид (E172) (за 25 mg и 50 mg таблетки)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

#### Tivicay 10 mg филмирани таблетки

5 години

#### Tivicay 25 mg филмирани таблетки

4 години

Tivicay 50 mg филмирани таблетки

5 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не поглъщайте сушителя.

Tivicay 25 mg и 50 mg филмирани таблетки

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност) с полипропиленови капачки на винт, защитени от деца, с полиетиленово индукционно термозапечатащо покритие. Бутилките съдържат 30 или 90 филмирани таблетки.

Tivicay 10 mg филмирани таблетки

Всяка бутилка съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2014 г.

Дата на последно подновяване: 21 септември 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.