

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tivicay 50 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate (comprimat).

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

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Tivicay este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (Human Immunodeficiency Virus -HIV) la adulți și adolescenți cu vârstă peste 12 ani.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

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

Doze

Adulți

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

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

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

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

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg (un comprimat) de două ori pe zi. Decizia de a folosi dolutegravir la astfel de pacienți trebuie să fie susținută de profilul de rezistență la integrază (vezi pct. 5.1).

La această categorie de pacienți, administrarea concomitentă a Tivicay cu alte medicamente trebuie evitată (de exemplu, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau rifampicină). Vezi pct. 4.4. și 4.5.

*Doze omise*

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

### *Adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste*

Doza de dolutegravir recomandată adolescenților (cu vârstă între 12 și 17 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi.

### *Vârstnici*

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

### *Insuficiență renală*

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

### *Insuficiență hepatică*

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

### *Copii și adolescenți*

Până în prezent nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea Tivicay la copii cu vârstă sub 12 ani sau cu greutatea corporală sub 40 kg. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de Tivicay la copii și adolescenți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozajul.

### Mod de administrare

#### Administrare orală.

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Administrarea concomitentă cu dofetilida (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

#### Atenționare specială privind rezistența la clasa inhibitorilor de integrază

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

### Reacții de hipersensibilitate

În cursul tratamentului cu dolutegravir au fost raportate reacții de hipersensibilitate și acestea s-au caracterizat prin erupții cutanate tranzitorii, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv reacții hepatice severe. Tratamentul cu dolutegravir și alți agenți suspectați trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar semne sau simptome ale unor reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții hepatice severe). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și bilirubina. Întârzierea întreruperii tratamentului cu dolutegravir sau cu alte substanțe active suspecte după instalarea hipersensibilității poate conduce la o reacție alergică cu potențial letal.

#### Sindromul de reactivare imună

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

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

#### Infecții oportuniste

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

#### Interacțiuni medicamentoase

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

Concentrațiile de metformină pot crește în contextul administrării de dolutegravir. Pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului și poate fi necesară o ajustare a dozei de metformină (vezi pct. 4.5).

#### Osteonecroză

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir

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

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către UGT1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, gpP și BCRP; prin urmare, medicamentele care induc aceste enzime, pot scădea concentrația plasmatică a dolutegravir și reduce efectul terapeutic al dolutegravir (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă a dolutegravir împreună cu alte medicamente care inhibă aceste enzime, poate crește concentrația plasmatică a dolutegravir (vezi Tabelul 1).

Absorbția dolutegravir este redusa de anumite antiacide (vezi Tabelul 1).

##### Efectul dolutegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

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

*In vitro*, dolutegravir a inhibat transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2) și transportorul de expulzare a toxinelor și multidrog (MATE-1). *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracția secretoare este dependentă de transportul OCT2 și MATE-1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor a căror excreție depinde de OCT2 sau MATE-1 (de exemplu: dofetilida, metformina) (vezi Tabelul 1 și pct. 4.3).

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

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și nonantiretrovirale selectate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile dintre dolutegravir și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 (creșterea este indicată prin "↑", scăderea - prin "↓", nicio modificare - prin "↔", aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatiche -prin "ASC", concentrația plasmatică maximă observată - prin "C<sub>max</sub>", concentrația la sfârșitul intervalului de dozare prin "C<sub>t</sub>").

**Tabelul 1: Interacțiuni medicamentoase**

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<b>Agenți antivirali HIV-1</b>		
<i>Inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Etravirina	Dolutegravir↓ ASC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>t</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Etravirina a redus concentrația plasmatică a dolutegravir, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea răspunsului virusologic și o posibilă rezistență la dolutegravir. Dolutegravir nu trebuie utilizat împreună cu etravirina fără administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir, darunavir/ ritonavir sau lopinavir/ ritonavir (vezi mai jos în tabel).

Efavirenz	Dolutegravir↓ ASC ↓ 57% Cmax ↓ 39% CT ↓ 75%  Efavirenz ↔ (grupuri de control istorice) (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu efavirenz. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ efavirenz (vezi pct. 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir↓ (Nu s-a studiat, dar datorită inducției, este de așteptat o scădere a expunerii sistemică observate ca și în cazul efavirenz).	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administrează concomitent cu nevirapina. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ nevirapina (vezi pct. 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% Cmax ↑ 13% CT ↑ 22% Rilpivirina ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% Cmax ↓ 3% CT ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir	Dolutegravir↑ ASC ↑ 91% Cmax ↑ 50% CT ↑ 180%  Atazanavir ↔ (grupuri de control istorice) (inhiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir↑ ASC ↑ 62% Cmax ↑ 34% CT ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhiția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir↓ ASC ↓ 59% Cmax ↓ 47% CT ↓ 76%	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi, în contextul administrării concomitente cu tipranavir/ritonavir și a absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază.

	(inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir↓ ASC ↓ 35% Cmax ↓ 24% C <sub>T</sub> ↓ 49% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, trebuie luate în considerare combinații alternative care nu includ fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 32% Cmax ↓ 11% C24 ↓ 38% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 3% Cmax ↔ 0% C24 ↓ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei
<i>Combinări între inhibitori de protează și inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Lopinavir/ritonavir etravirină +	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 10% Cmax ↑ 7% C <sub>T</sub> ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir/ritonavir etravirină +	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% Cmax ↓ 12% C <sub>T</sub> ↓ ↓ 37% DRV ↔ RTV ↔	Nu este necesară ajustarea dozei
<i>Alți agenți antivirali</i>		
Telaprevir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 25% Cmax ↑ 19% C <sub>T</sub> ↑ 37% Telaprevir ↔ (grupuri de control istorice) (inhibiția enzimei CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei
Boceprevir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 7% Cmax ↑ 5% C <sub>T</sub> ↑ 8%	Nu este necesară ajustarea dozei
<i>Alți agenți Antiaritmice</i>		

Dofetilida	Dofetilida↑ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o creștere datorită inhibării transportorului OCT2)	Administrarea concomitentă a dolutegravir și a dofetilidei este contraindicată datorită toxicității cu potențial letal cauzate de concentrația crescută a dofetilidei (vezi pct. 4.3).
<i>Anticonvulsivante</i>		
Oxcarbamazepina Fenitoïna Fenobarbital Carbamazepina	Dolutegravir↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Administrarea concomitentă cu acești inductori enzymatici trebuie evitată.
<i>Agenți antifungici derivați de azol</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei. Înțînd cont de datele aferente altor inhibitori CYP3A4 nu se estimează o creștere marcantă.
<i>Produse pe bază de plante</i>		
Sunătoare	Dolutegravir↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Administrarea concomitentă cu sunătoare trebuie puternic descurajată.
<i>Antacide și suplimente</i>		
Antacide care conțin magneziu/ aluminiu	Dolutegravir↓ ASC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Legaturi complexe cu ioni polivalenți)	Antacide care conțin magneziu/ aluminiu trebuie administrate la distanță față de administrarea de dolutegravir (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Suplimente de calciu	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39% (Legaturi complexe cu ioni polivalenți)	
Suplimente de fier	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (Legaturi complexe cu ioni polivalenți)	Suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele trebuie administrate la distanță față de administrarea de dolutegravir (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Multivitamine	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32 (Legaturi complexe cu ioni polivalenți)	
<i>Corticosteroizi</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11%	Nu este necesară ajustarea dozei

	C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>T</sub> ↑ 17%	
<i>Antidiabetice</i>		
Metformina	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat. Este de așteptat o creștere a metforminei datorită inhibării transportorului OCT-2)	Este recomandată monitorizarea îndeaproape a eficacității și siguranței când se începe și când se oprește administrarea de dolutegravir la pacienți sub tratament cu metformin. Poate fi necesară ajustarea dozei de metformin.
<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>T</sub> ↓ 72% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi, atunci când se administreză concomitent cu rifampicina în contextul absenței rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această combinație trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>T</sub> ↓ 30% (inducția enzimelor CYP3A și UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (HL), asupra hormonului foliculostimulant (FSH) și asupra progesteronului. Ajustarea dozei de contraceptive orale nu este necesară, atunci când se administreză concomitent cu dolutegravir.
<i>Analgezice</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ ASC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>T</sub> ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei fiecărui medicament.

#### Copii și adolescenti

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele existente sunt limitate cu privire la utilizarea dolutegravir la femeile gravide. Nu se cunoaște efectul dolutegravir asupra sarcinii la om. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că dolutegravir traversează placenta. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirekte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dolutegravir

trebuie utilizat în timpul sarcinii, numai dacă beneficiul preconizat justifică riscurile potențiale pentru făt.

#### Alăptare

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

#### Fertilitate

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

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

Nu au fost efectuate studii care să investigheze efectul dolutegravir asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu dolutegravir. Trebuie să se aibă în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale dolutegravir atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate din studiile clinice de Faza IIb și Faza III efectuate la 1222 de subiecți nefratați anterior, 357 de subiecți tratați neexpuși la inibitor de integrază și 264 de subiecți cu eșec la tratament anterior care a inclus și un inhibitor de integrază (inclusiv rezistență la integrază). Reacția adversă cea mai severă observată la un pacient a fost o reacție de hipersensibilitate care a inclus erupții cutanate și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cursul tratamentului au fost greață (13%), diareea (18%) și céfaleea (13%).

Profilul de siguranță a fost similar la diferitele grupuri de pacienți menționați anterior.

##### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin probabil asociate tratamentului cu dolutegravir sunt clasificate pe sisteme și organe și frecvența absolută.

Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ )

**Tabelul 2 Reacții adverse**

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Sindrom de reconstituție imună (vezi pct. 4.4) **
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Frecvente	Vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Foarte frecvente	Greață
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Vârsături
	Frecvente	Flatulență
	Frecvente	Dureri în zona superioară a abdomenului

	Frecvențe	Durere abdominală
	Frecvențe	Discomfort abdominal
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Mai puțin frecvențe	Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvențe	Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvențe	Prurit
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvențe	Oboseală
<b>Investigații diagnostice</b>	Frecvențe	Creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/ sau ale aspartataminotransferazei (AST)
	Frecvențe	Creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK)

\*\* Vezi mai jos sub Descrierea reacțiilor adverse selectate.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Modificări ale valorilor de laborator*

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

##### *Infecția concomitantă cu virusul hepatitei B sau C*

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

##### *Sindromul de reactivare imună*

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

##### *Copii și adolescenți*

Pe baza datelor limitate disponibile la adolescenți (cu vârstă între 12 și sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg), nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul

sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md)

#### 4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul cu dolutegravir este limitată.

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

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

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

##### Mecanism de acțiune

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

##### Efecte farmacodinamice

###### *Activitate antivirală în culturi celulare*

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

###### *Activitatea antivirală în asociere cu alți agenți antivirali*

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

##### Efectul serului uman

În ser uman 100 %, modificarea medie a concentrației proteinelor a fost de 75 ori, rezultând o valoare IC<sub>90</sub> de 0,064 ug/ml ajustată în funcție de proteine.

##### Rezistență

###### *Rezistență in vitro*

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

Mutația E92Q a fost selectată la pacienții cu rezistență pre-existentă la raltegravir care au fost tratați apoi cu dolutegravir (prezentate ca mutații secundare pentru dolutegravir).

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

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

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

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

#### *Rezistența in vivo*

La pacienții nefratați anterior, care au primit dolutegravir + 2 INRT în studiile de Faza IIb și Faza III, nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa inhibitorilor de integraze sau la clasa INRT (n = 1118, urmărire de 48-96 săptămâni).

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

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

#### Efecte asupra electrocardiogramelor

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### *Pacienți neutratați anterior*

Eficacitatea dolutegravir la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost tratați anterior, se bazează pe analizele datelor din săptămâna 96 ce provin din două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SPRING-2 (ING113086) și SINGLE (ING114467). Aceasta este susținută de datele din săptămâna 48 ce provin dintr-un studiu deschis, randomizat și controlat activ FLAMINGO (ING114915).

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

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

Criteriul final principal de evaluare și alte rezultate din săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) ale studiilor SPRING-2 și SINGLE sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3. Răspunsul în studiile SPRING-2 și SINGLE la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/mL)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg, o dată pe zi + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg, de 2 ori pe zi + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC, o dată pe zi N=414	EFV/TDF/FTC o dată pe zi N=419
ARN HIV-1 <50 copii/mL	88%	85%	88%	81%
Diferența de tratament *	2,5% (II 95% : -2,2%, 7,1%)		7,4% (II 95%: 2,5%, 12,3%)	
Absența răspunsului virusologic†	5%	8%	5%	6%
ARN HIV-1 <50 copii/mL în funcție de co-variabilele la momentul inițial				
Încărcătura virală la momentul inițial (cps/mL)				
≤100000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule/ mm <sup>3</sup> )				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 și <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)

Terapie NRTI de bază				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Sex				
Masculin	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminin	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă				
Caucazian	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro – American/African Indigen/Alta	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârstă (ani)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Modificarea medie a CD4 față de momentul inițial	230	230	246‡	187‡

\* Ajustat pentru factorii de stratificare de la momentul inițial.  
 † Include subiecți care au trecut de la BR la o clasă nouă sau care au schimbat BR nepermis conform protocolului sau datorită lipsei de eficacitate constatătate înainte de săptămâna 48 (doar pentru studiul SPRING-2), subiecți care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48 datorită lipsei de eficacitate sau pierderii eficacității și subiecți care prezintă ≥50 de copii în intervalul de 48 de săptămâni.  
 ‡ Media ajustată a diferenței de tratament a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p<0,001$ )

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

La săptămâna 96, rezultatele au fost în concordanță cu cele observate la săptămâna 48. În studiul SPRING-2, dolutegravir a prezentat în continuare rezultate noninferioare față de raltegravir (supresie virală la 81% în comparație cu 76% dintre pacienți), cu o schimbare mediană în numărul celulelor CD4 de 276 în comparație cu 264 celule/ mm<sup>3</sup>. În studiul SINGLE dolutegravir + ABC/3TC a prezentat în continuare rezultate superioare față de EFV/ TDF/ FTC (supresie virală la 80% în comparație cu 72% dintre pacienți), diferență de tratament 8,0% (2,3, 13,8),  $p=0,006$ , și cu o schimbare mediană în numărul celulelor CD4 de 325 în comparație cu 281 celule/ mm<sup>3</sup>.

În cadrul studiului FLAMINGO (ING114915), un studiu deschis, randomizat și controlat activ, la 484 adulți infectați cu HIV-1, nefratași anterior cu antiretrovirale, li s-a administrat fie o doză de dolutegravir 50 mg o dată pe zi ( $n=242$ ) fie darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi ( $n=242$ ), ambele administrate fie cu ABC/3TC sau cu TDF/FTC. La momentul inițial, vîrstă medie a pacienților a fost de 34 ani, 15% erau femei, 28 % non-cauzaeni, 10 % prezintau infecție concomitantă cu virusul hepatitei B și sau C, iar 3% erau încadrați în Clasa CCDC; aceste caracteristici au fost similare în cadrul grupurilor de tratament. Supresia virusologică (ARN HIV-1

<50 copii/mL) în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (90%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (83%) la 48 de săptămâni. Diferența ajustată în proporție și I<sup>2</sup> 95% au fost 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025.

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

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

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

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

Rezultatele în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) pentru studiul SAILING sunt prezentate în tabelul 4.

**Tabelul 4. Răspunsul în studiul SAILING la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu, <50 copii/mL)**

	Dolutegravir 50 mg o dată pe zi + BR N=354§	RAL 400 mg de 2 ori pe zi + BR N=361§
<b>ARN HIV-1 &lt;50 copii/ml</b>	71%	64%
Diferența de tratament ajustată‡	7,4% (I <sup>2</sup> 95% : 0,7%, 14,2%)	
<b>Absența răspunsului virusologic</b>	20%	28%
<b>ARN HIV-1 &lt;50 copii/mL în funcție de co-variabilele la momentul inițial</b>		
<b>Încărcătura virală la momentul inițial (copii/mL)</b>		
≤50000 copii/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 copii/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>CD4+ la momentul inițial (celule/ mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 și <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 și <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
<b>Tratament de fond</b>		
Scor Sensibilitate Genotipică* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Scor Sensibilitate Genotipică * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
<b>Utilizarea de DRV în tratamentul de fond</b>		
Fără utilizare de DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)

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

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

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

#### *Pacienții cu eșec terapeutic anterior care a inclus un inhibitor de integrasă (și rezistență la clasa inhibitoilor de integrasă)*

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

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

**Tabelul 5. Răspunsul virusologic (în ziua a 8-a) după 7 zile de monoterapie funcțională, la pacienți cu tratament curent eşuat cu RAL/EVG, studiu VIKING-3**

Parametrii la momentul inițial	DTG 50 mg BID N=88*		
	n	Media ARN HIV-1 plamatic log10 c/ml	Valoare medie
<b>Grup mutații IN derivate la momentul inițial cu RAL/EVG în curs</b>			
Mutație primară alta decât Q148H/K/R	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutație secundară <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutații secundare <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

\* Din 98 de pacienți cu tratament curent eşuat cu RAL/EVG, 88 au prezentat mutații INI primare la momentul inițial și un rezultat pentru evaluarea ARN HIV-1 plasmatic la Ziua 8

<sup>a</sup> Include mutații primare rezistente la INI, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

<sup>b</sup> Include mutații secundare de la G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

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

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

Răspunsul a fost mai scăzut atunci când mutația Q148 era prezentă și la momentul inițial și în special, în prezența unui număr ≥ 2 de mutații secundare, Tabelul 6. Scorul de sensibilitate generală (SSG) a tratamentului de fond optimizat (TFO) nu a fost asociat nici cu răspunsul din săptămâna 24, nici cu răspunsul din săptămâna 48.

**Tabelul 6. Răspunsul în funcție de rezistență observată la momentul inițial, VIKING-3, Populația RV (ARN HIV-1 <50 c/ml, algoritm instantaneu)**

	Săptămâna 24 (N=161)					Săptămâna 48 (N=160)
	SSG=0	SSG=1	SSG=2	SSG>2	Total	Total
<b>Grup mutații IN derivate</b>						
Fără mutații primare IN <sup>1</sup>	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutații primare altele decât Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Mutații secundare Q148 + 1 <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Mutații secundare Q148 +≥2 <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

<sup>1</sup> Dovezi în istoricul pacientului sau fenotipice doar în privința rezistenței INI.

<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

**SSG: rezistență genotipică și fenotipică combinată (Evaluare Comparativă Monogram Biosciences)**

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

În cadrul studiului dublu-orb, controlat cu placebo (ING116529) VIKING-4, 30 de adulți infectați cu HIV-1, expuși anterior la ART, cu rezistență genotipică primară la INI la Screening au fost randomizați pentru a li se administra, fie 50 mg de dolutegravir de două ori pe zi, fie placebo, cu schema terapeutică curentă eşuată timp de 7 zile, urmată de o fază deschisă, în cursul căreia tuturor subiecților li s-a administrat dolutegravir. Criteriul final principal de evaluare din ziua 8 a arătat că tratamentul cu dolutegravir 50 mg administrat de două ori pe zi a fost superior comparativ cu placebo, cu o diferență de tratament medie ajustată pentru modificarea față de momentul inițial a ARN HIV-1 plasmatic de -1,2 log<sub>10</sub> copii/ml (I<sup>2</sup> 95 % -1,5 – -0,8 log<sub>10</sub> copii/ml, p < 0,001). Răspunsurile din ziua 8 în acest studiu placebo controlat, au fost în totalitate în linie cu cele observate în studiul VIKING-3 (necontrolat placebo) incluzând la momentul inițial categoriile de rezistență la integrază.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu multicentric, deschis, de fază I/II, cu durata de 48 săptămâni (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea Tivicay vor fi evaluate în tratamente combinate la adolescenții cu infecție HIV-1.

La 24 de săptămâni, 16 din 23 (70%) adolescenți (cu vîrstă între 12 și sub 18 ani) tratați cu Tivicay o dată pe zi (35 mg n = 4, 50 mg n = 19), plus TFO, au atins o încarcatură virală <50 copii/mL.

Patru subiecți au înregistrat eșec virusologic, niciunul dintre aceștia având rezistență la INI la data eșecului virusologic.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tivicay la copii și adolescenți cu vîrste între 4 săptămâni și sub 12 ani cu infecție HIV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

#### **5.2 Proprietăți farmacocineticice**

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

#### Absorbție

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

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

#### Distribuție

Conform datelor *in vitro* dolutegravir se leagă în proporție ridicată (> 99 %) de proteinele plasmatiche umane. Volumul aparent de distribuție este de între 17 l și 20 l la pacienții infectați cu HIV, în baza

unei analize farmacocinetice populational. Legarea dolutegravir de proteinele plasmatic se face independent de concentrația de dolutegravir. Raportul concentrației radioactive sanguine și plasmatic totale asociate medicamentului avea o valoare medie între 0,441 și 0,535, indicând o asociere minimă de radioactivitate cu componentele celulare sanguine. Fracțunea liberă a dolutegravir în plasmă este crescută în prezența unor valori mici ale albuminei serice (< 35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Dolutegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR). La 13 subiecții nefratați anterior care primeau tratament stabil cu dolutegravir plus abacavir/lamivudină, concentrația de dolutegravir în LCR a ajuns la o medie de 18 ng/ml (comparabilă cu concentrația plasmatică liberă și peste IC50). Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. ASC în lichidul cervicovaginal, ţesutul cervical și ţesutul vaginal erau 6-10% din valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru. ASC în materialul seminal a fost de 7% și 17% în ţesutul rectal față de valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru.

#### Metabolizare

Dolutegravir este metabolizat în principal prin glucuronidare via UGT1A1 cu o componentă CYP3A minoră. Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din 22 doză). Cincizeci și trei la sută din doza orală totală este excretată în materialele fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează integral sau parțial substanței active neabsorbite sau excreției biliare a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar, pentru a forma compusul părinte în lumenul intestinal. Treizeci și doi la sută din doza orală totală este excretată în urină, reprezentată fiind de glucuronoconjugatul eteric al dolutegravir (18,9% din doza totală), de metabolit rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

#### Interacțiuni medicamentoase

*In vitro*, dolutegravir nu a demonstrat o inhibiție directă sau inhibiție slabă (IC50>50 μM) a enzimelor citocromului P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, a uridin difosfat glucuroniltransferază (UGT)1A1 sau UGT2B7 sau a proteinelor transportoare Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substrat pentru enzime majore sau proteine transportoare (vezi pct.4.5).

#### Eliminare

Timpul de înjumătărire terminală al dolutegravir este de ~ 14 ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) este de aproximativ 11/oră la pacienții infectați cu HIV, pe baza unei analize farmacocinetice populational.

#### Liniaritate/non-liniaritate

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

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

Într-un studiu randomizat, de determinare a dozei, subiecții infectați cu HIV-1 care au fost tratați cu dolutegravir în monoterapie (ING111521) au demonstrat o activitate antivirală rapidă și dependentă

de doză, cu scăderi medii ale ARN HIV-1 de  $2,5 \log_{10}$  în ziua 11 pentru doza de 50 mg. Acest răspuns antiviral a fost menținut timp de 3 până la 4 zile după ultima doză din grupul tratat cu 50 mg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Copii

Farmacocinetica dolutegravir la 10 adolescenți (cu vârste între 12 și <18 ani) infectați cu HIV-1 și expuși tratamentului cu antiretroviroale a indicat că o doza orală de 50 mg Tivicay o dată pe zi a condus la o expunere a dolutegravir comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu Tivicay 50 mg pe cale orală, o dată pe zi.

##### Vârstnici

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

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

##### Insuficiență renală

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

##### Insuficiență hepatică

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

##### Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor

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

##### Sex

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

##### Rasă

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

### Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de dolutegravir a fost evaluat în studii de toxicitate a dozelor orale repetitive la șobolan (până la 26 săptămâni) și la maimuță (până la 38 de săptămâni). Efectul principal al dolutegravir s-a manifestat prin intoleranță gastro-intestinală sau iritații la șobolan și maimuță la doze care generează expuneri sistemic de aproximativ 21 și, respectiv, 0,82 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC. Deoarece se consideră că intoleranța gastro-intestinală (GI) se datorează administrării substanței active locale, parametrii mg/kg sau mg/m<sup>2</sup> sunt factori adecvați de determinare a siguranței pentru această toxicitate. Intoleranța GI la maimuțe s-a produs la de 15 de ori doza umană echivalentă mg/kg (pe baza 50 kg umane), precum și de 5 ori doza umană mg/m<sup>2</sup> echivalentă pentru o doză clinică de 50 mg de două ori pe zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului  
Manitol (E421)  
Celuloză microcristalină  
Povidonă K29/32  
Amidonglicolat de sodiu  
Stearil fumarat de sodiu  
Filmul comprimatului  
Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

24 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acet medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane PEID (polietilenă de înaltă densitate) inchise cu capac cu filet din polipropilenă, și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă. Flacoanele conțin 30 sau 90 de comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

ViiV Healthcare UK Limited

980 Great West Road

Brentford

Middlesex

TW8 9GS

Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

26431

## **9. DATA REAUTORIZĂRII**

11.08.2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>