

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tivicay 10 mg filmdrasjerte tabletter
Tivicay 25 mg filmdrasjerte tabletter
Tivicay 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tivicay 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 10 mg dolutegravir.

Tivicay 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 25 mg dolutegravir.

Tivicay 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Tivicay 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit, rund, bikonveks tablett ca. 6 mm i diameter preget med 'SV 572' på én side og '10' på den andre siden.

Tivicay 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Svak gul, rund, bikonveks tablett ca. 7 mm i diameter preget med 'SV 572' på én side og '25' på den andre siden.

Tivicay 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul, rund, bikonveks tablett ca. 9 mm i diameter preget med 'SV 572' på én side og '50' på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tivicay er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (hiv) hos voksne, ungdom og barn som er minst 6 år gamle eller eldre, og som veier minst 14 kg.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne

Pasienter infisert med hiv-1 uten dokumentert eller klinisk mistenkt resistens for integraseklassen
Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg oralt én gang daglig.

Dolutegravir bør administreres to ganger daglig hos denne populasjonen når den gis samtidig med visse legemidler (f. eks. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se pkt. 4.5.

Pasienter infisert med hiv-1 med resistens for integraseklassen (dokumentert eller klinisk mistenkt)
Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg to ganger daglig.

Ved dokumentert resistens inkludert Q148 + ≥ 2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, fremkommer det ved bruk av modellering at en økning i dosen bør vurderes for pasienter med begrensede behandlingsalternativer (mindre enn 2 aktive virkestoff) på grunn av fremskreden multiklasse resistens (se pkt. 5.2).

Beslutningen om å bruke dolutegravir hos disse pasientene bør bygge på integraseresistensmønsteret (se pkt. 5.1).

Ungdom fra 12 år og opp til under 18 år, og som veier minst 20 kg

For pasienter infisert med hiv-1 uten resistens for integraseklassen er anbefalt dose dolutegravir 50 mg én gang daglig. Alternativt, hvis ønsket, kan 25 mg tas to ganger daglig (se pkt. 5.2). Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til ungdom som har resistens for integrasehemmere.

Barn fra 6 år og opp til under 12 år, og som veier minst 14 kg

Hos pasienter som er infisert med hiv-1 uten resistens mot integrasehemmere, er den anbefalte dosen av dolutegravir hos barn fastsatt i henhold til barnets vekt (se Tabell 1 og pkt. 5.2)

Tabell 1 Doseringsanbefalinger med filmdrasjerte tabletter for pедиатriske pasienter

Kroppsvekt (kg)	Dosering
14 til under 20	40 mg en gang daglig
20 eller tyngre	50 mg en gang daglig

Alternativt, hvis ønsket, kan dosen deles likt i 2 doser, hvor en dose tas om morgenen og en dose tas på kvelden (se Tabell 2 og pkt. 5.2).

Tabell 2 Alternative doseringsanbefalinger med filmdrasjerte tabletter for pедиатriske pasienter

Kroppsvekt (kg)	Dosering
14 til under 20	20 mg to ganger daglig
20 eller tyngre	25 mg to ganger daglig

Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til barn som har resistens mot integrasehemmere.

Dispergerbare tabletter

Tivicay er tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter for pasienter fra 6 år og eldre og som veier minst 14 kg. Tivicay er også tilgjengelig som dispergerbare tabletter for pasienter i alderen 4 uker og eldre og som veier minst 3 kg, eller for pasienter som filmdrasjerte tabletter ikke er egnet for. Pasienter kan bytte mellom filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter. Imidlertid er biotilgjengeligheten til filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter ikke sammenlignbar, og de kan derfor ikke brukes om hverandre på en milligram-til-milligram basis (se pkt. 5.2). Eksempelvis er den anbefalte voksendosen for filmdrasjerte tabletter 50 mg sammenlignet med 30 mg for dispergerbare tabletter. Pasienter som

bytter mellom filmdrasjerte og dispergerbare tabletter, skal følge doseringsanbefalingene som gjelder spesifikt for formuleringen.

Glemte doser

Hvis pasienten glemmer en dose med Tivicay, bør pasienten ta Tivicay så raskt som mulig, med mindre den neste dosen skal tas innen 4 timer. Hvis neste dose skal tas innen 4 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen og fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig for bruk av dolutegravir hos pasienter som er 65 år og eldre. Det er ingenting som tilsier at eldre pasienter behøver en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig (CrCL <30 ml/min, ikke i dialyse) nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for dialysepasienter, men forskjeller i farmakokinetikken er ikke forventet hos denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A eller B). Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad C). Derfor bør dolutegravir brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dolutegravir er også tilgjengelig som dispergerbare tabletter for barn i alderen 4 uker og eldre og som veier minst 3 kg. Imidlertid har sikkerhet og effekt av dolutegravir hos barn i alderen under 4 uker eller som veier mindre enn 3 kg ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til barn og ungdom som har resistens for integrasehemmere. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tivicay kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Ved resistens mot integrasehemmere, skal Tivicay fortrinnsvis tas med mat for å øke eksponeringen (spesielt hos pasienter med Q148-mutasjoner) (se pkt. 5.2).

For å redusere risikoen for kvelning skal pasienter ikke ta mer enn én tablett om gangen. Når det er mulig, bør barn som veier fra 14 til under 20 kg, ta legemiddelet som dispergerbare tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Legemidler med smale terapeutiske vindu som er substrater for organisk kationtransportør 2 (OCT2), inkludert men ikke begrenset til fampridin (også kjent som dalfampridin; se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Resistens mot integrasehemmere av særlig bekymring

Beslutningen om å bruke dolutegravir ved resistens mot integrasehemmere bør ta hensyn til at aktiviteten til dolutegravir er betydelig svekket for virusstammer inneholdende Q148 +≥ 2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (se pkt. 5.1). I hvilken grad dolutegravir gir ekstra effekt ved resistens mot integrasehemmere er usikkert (se pkt. 5.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med dolutegravir, og var karakterisert av hudutslett,

konstitusjonelle funn, og noen ganger organdysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner. Dolutegravir og andre mistenkte legemidler skal seponeres umiddelbart dersom tegn eller symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner oppstår (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av økte leverenzymverdier, feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmarter, blemmer, munnlesjoner, konjunktivitt, ansiktsødem, eosinofili, angioødem). Klinisk status, inkludert leveraminotransaminaser og bilirubin bør overvåkes. Forsinket avbrudd i behandling med dolutegravir eller andre mistenkte virkestoffer etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende allergisk reaksjon.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Økninger i leververdier forenelig med immunt reaktiveringssyndrom ble observert hos noen pasienter ko-infisert med hepatitt B og/eller C ved oppstart av dolutegravirbehandlingen. Overvåkning av leververdiene er anbefalt hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C. Vær spesielt oppmerksom ved initiering av eller vedlikehold av effektiv hepatitt B-behandling (med referanse til retningslinjer for behandling) ved oppstart av dolutegravirbasert behandling hos hepatitt B-infiserte pasienter (se pkt. 4.8).

Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter bør informeres om at dolutegravir eller andre antiretrovirale midler ikke kurerer hiv-infeksjon og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Pasientene bør derfor være under klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av hiv-relaterte sykdommer.

Legemiddelinteraksjoner

Faktorer som reduserer eksponeringen for dolutegravir bør unngås dersom det foreligger resistens mot integrasehemmere. Dette omfatter samtidig administrering med legemidler som reduserer eksponeringen for dolutegravir (f.eks. magnesium/ aluminiumholdig antacida, jern- og kalsiumtilskudd, multivitaminer og induserende legemidler, etravirin (uten boostret proteasehemmere) tipranavir/ritonavir, rifampicin, Johannesurt (prykkperikum) og noen anti-epileptiske legemidler) (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin utskilles renalt og det er derfor viktig med oppfølging av nyrefunksjonen ved samtidig behandling med dolutegravir. Det er mulig at denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stage 3a kreatinin-clearance [CrCl] 45 – 59 ml/min) og forsiktighet anbefales. Reduksjon av metformindosen bør i høy grad vurderes.

Osteonekrose

Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, bisfosfonater, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), men osteonekrose er

rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller ved langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og økte lipid- og glukoseverdier i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil. For lipider og vekt er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt. For overvåking av lipider og glukose i blodet henvises det til etablerte retningslinjer for hivbehandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Lamivudin og dolutegravir

To-komponentregimet med dolutegravir 50 mg daglig og lamivudin 300 mg daglig ble undersøkt i to store randomiserte og blindede studier, GEMINI 1 og GEMINI 2 (se pkt. 5.1). Dette regimet er bare egnet for behandling av hiv-1-infeksjon der det ikke er kjent eller mistenkt resistens mot integraseinhibitorklassen eller lamivudin.

Hjelpestoffer

Tivicay inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til dolutegravir

Alle faktorer som reduserer eksponeringen for dolutegravir bør unngås ved resistens mot integrasehemmere.

Dolutegravir metaboliseres hovedsakelig via UGT1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp og BCRP, og derfor kan legemidler som induserer disse enzymene redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir (se Tabell 3). Samtidig administrering av dolutegravir og andre legemidler som hemmer disse enzymene kan øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir (se Tabell 3).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse syrehemmende legemidler (antacida) (se Tabell 3).

Effekten av dolutegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo hadde dolutegravir ingen innvirkning på midazolam, en CYP3A4-probe,. Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noe hovedenzym eller transportør slik som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (for mer informasjon se pkt. 5.2).

In vitro hemmer dolutegravir den renale organiske kationtransportør 2 (OCT2) og MATE-1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1). *In vivo* ble 10-14 % reduksjon i kreatininclearance (som er avhengig av OCT2 og MATE-1) observert hos pasienter. *In vivo* kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utkilles ved hjelp av OCT2 og/eller MATE-1 (f.eks. fampridin (også kjent som dalfampridin), metformin) (se Tabell 3).

In vitro hemmer dolutegravir de renale opptakstransportørene, organiske aniontransportører (OAT1) og OAT3. Basert på mangelen av effekt på *in vivo*-farmakokinetikken til OAT-substratet tenofovir, er *in vivo* hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt undersøkt *in vivo*. Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler med utskillelse avhengig av OAT3.

Etablerte og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i Tabell 3.

Interaksjonstabell

Interaksjonene mellom dolutegravir og samtidig administrerte legemidler er listet opp i Tabell 3 (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven som “AUC”, maksimalkonsentrasjon observert som “C_{max}”, konsentrasjon ved slutten av doseringsintervallet som “C_τ”).

Tabell 3: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring(%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Hiv-1 Antivirale legemidler		
<i>Ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere</i>		
Etravirin uten boostret proteasehemmer	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Etravirin uten boostret proteasehemmer reduserte plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med etravirin uten boostret proteasehemmer. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Dolutegravir bør ikke brukes sammen med etravirin uten samtidig administrering av atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir hos pasienter med resistens mot integrasehemmere (se lengre nede i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (tidligere kontroller) (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med efavirenz. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative kombinasjoner som ikke inkluderer efavirenz vurderes (se pkt. 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, en lignende reduksjon av eksponeringen som med efavirenz er forventet pga. induksjon)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med nevirapin. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative kombinasjoner som ikke inkluderer nevirapin vurderes (se pkt. 4.4).

Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Nukleosid reverstranskriptase-hemmer</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Proteasehemmere</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (tidligere kontroller) (hemming av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig. Tivicay bør ikke gis i høyere doser enn 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med atazanavir (se pkt. 5.2) grunnet manglete data.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hemming av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig. Tivicay bør ikke gis i høyere doser enn 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med atazanavir (se pkt. 5.2) grunnet manglete data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med tipranavir/ritonavir. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør denne kombinasjonen unngås (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig ved fravær av resistens mot integrasehemmere. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative kombinasjoner som ikke inkluderer fosamprenavir/ritonavir vurderes.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
Andre antivirale legemidler		

Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir forårsaket ingen klinisk relevant endring i plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Dolutegravir forårsaket ingen endring i plasmakonsentrasjonen av daklatasvir. Ingen dosejustering er nødvendig.
Andre legemidler		
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kjent som dalfampridin)	Fampridin ↑	Samtidig administrering av dolutegravir har potensiale til å forårsake anfall grunnet økt plasmakonsentrasjon av fampridin via hemming av OCT2-transportør; samtidig administrering har ikke blitt studert. Samtidig administrering av fampridin med dolutegravir er kontraindisert.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Anbefalt dose til voksne dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med karbamazepin. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. For pasienter med resistens mot integrasehemmere bør, hvis mulig, alternativer til karbamazepin brukes.
Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, nedgang forventet pga. induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med disse enzyminduktorene. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. For pasienter med resistens mot integrasehemmere bør, hvis mulig, andre alternative kombinasjoner som ikke inkluderer disse enzyminduktorene brukes.
<i>Azol-antimykotika</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøkt)	Ingen dosejustering er nødvendig. Basert på data for andre CYP3A4-hemmere, er det ikke forventet en markert økning.
<i>Naturlegemidler</i>		
Johannesurt/Prikk-perikum	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, nedgang forventet pga. induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med Johannesurt/prikkperikum. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. For pasienter med resistens mot integrasehemmere bør, hvis mulig, andre alternative kombinasjoner som ikke inkluderer Johannesurt/prikkperikum brukes.
<i>Antacida og kosttilskudd</i>		
Magnesium/ aluminiumholdig antacida	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	Magnesium/ aluminiumholdig antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrering av dolutegravir (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).
Kalsiumtilskudd	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer bør tas godt adskilt i tid fra administrering av dolutegravir (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).

Jerntilskudd	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	
Kortikosterioder		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
Antidiabetika		
Metformin	Metformin ↑ Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg én gang daglig: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg to ganger daglig: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nedsatt nyttefunksjon bør en dosejustering av metformin vurderes når gitt samtidig med dolutegravir, på grunn av økt risiko for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon grunnet økning i metformin konsentrasjonen (pkt. 4.4).
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med rifampicin ved fravær av resistens mot integrasehemmere. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør denne kombinasjonen unngås (se pkt. 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Orale kontraseptiva		
Etinyløstradiol (EØ) og norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EØ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hadde ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Ingen dosejustering av orale kontraseptiva er nødvendig ved samtidig bruk med dolutegravir.
Analgetika		

Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
---------	--	---

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal få råd om den potensielle risikoen for nevrالرrørdefekter med dolutegravir (se nedenfor), inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med dolutegravir drøftes med pasienten.

Graviditet

Humane data fra en studie av fødselsutfall i Botswana viser en liten økning av nevrالرrørdefekter; 7 tilfeller av 3591 nedkomster (0,19 %; 95 % KI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre eksponert for regimer som inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning sammenlignet med 21 tilfeller av 19 361 nedkomster (0,11 %; 95 % KI 0,07 %, 0,17 %) for kvinner eksponert for regimer som ikke inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning.

Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levendefødsler (0,05-0,1%). De fleste nevrالرrørdefekter oppstår i løpet av de 4 første ukene av embryoutvikling etter befruktning (ca. 6 uker etter siste menstruasjonsperiode). Hvis en graviditet bekreftes i første trimester under behandling med dolutegravir, skal fordeler og risikoer ved fortsatt behandling med dolutegravir sammenlignet med bytte til et annet antiretroviralt regime drøftes med pasienten, hvor det tas hensyn til gestasjonsalderen og den kritiske tidsperioden for utvikling av nevrالرrørdefekt.

Data som er analysert fra Antiretroviral Pregnancy Registry, tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser hos mer enn 600 kvinner som ble eksponert for dolutegravir under graviditeten, men er foreløpig utilstrekkelige for vurdering av risikoen for nevrالرrørdefekter.

I reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr ble det ikke identifisert noen negativ påvirkning på utvikling, inkludert nevrالرrørdefekt (se pkt. 5.3).

I mer enn 1000 utfall fra eksponering under andre og tredje trimester av graviditet ble det ikke sett økt risiko for toksisitet på foster/nyfødt. Dolutegravir skal bare brukes i andre og tredje trimester når den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Dolutegravir krysser over i placenta hos mennesker. Hos hiv-smittede gravide kvinner var median føtal navlestrengskonsentrasjon av dolutegravir omtrent 1,3 ganger høyere sammenlignet med mors perifere plasmakonsentrasjon.

Det er utilstrekkelig informasjon om effekten av dolutegravir hos nyfødte.

Amming

Dolutegravir blir skilt ut i små mengder i morsmelk hos mennesker (en median dolutegravir morsmelk til mors plasma ratio på 0,033 er vist). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte/spedbarn.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det er ingen data angående effekten av dolutegravir på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen effekt av dolutegravir på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at svimmelhet har blitt rapportert under behandling med dolutegravir. Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen for dolutegravir bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen, sett hos én pasient, var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4). De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene var kvalme (13 %), diaré (18 %) og hodepine (13 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er vurdert å være mulig relatert til dolutegravir er listet etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 4 Bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet (se pkt. 4.4)
	Mindre vanlige	Immunt reaktiveringssyndrom (se pkt. 4.4)**
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomnia
	Vanlige	Unormale drømmer
	Vanlige	Depresjon
	Vanlige	Angst
	Mindre vanlig	Panikkanfall
	Mindre vanlige	Selv mordstanker*, selvmordsforsøk* *spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen.
	Sjeldne	Fullført selvmord* *særlig hos pasienter med en tidligere depresjon eller psykisk lidelse.
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Svært vanlige	Diaré
	Vanlige	Oppkast
	Vanlige	Flatulens
	Vanlige	Smerter i øvre del av mage
	Vanlige	Magesmerter
	Vanlige	Ubehag i mage
	Vanlige	Ubehag i mage
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet alanin aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat aminotransferase (ASAT)
	Mindre vanlige	Hepatitt
	Sjeldne	Akutt leversvikt, økt bilirubin***
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Vanlige	Pruritus
Muskel- og bindevevssykdommer	Mindre vanlige	Artralgi
	Mindre vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Utmattelse
Undersøkelser		
	Vanlige	Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), vektøkning

**ses nedenfor under Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

*** i kombinasjon med økt transaminaser

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endringer i laboratorieverdier

Økning i serumkreatinin forekom innen den første uken av behandling med dolutegravir og forble stabil i 48 uker. En gjennomsnittlig endring fra baseline på 9,96 mikromol/l ble sett etter 48 ukers behandling. Økningen i kreatinin var sammenlignbar for de forskjellige bakgrunnsregimene. Disse endringene er ikke antatt å være av klinisk relevans siden det ikke ble sett noen endring i glomerular filtrasjonshastighet.

Ko-infeksjon med hepatitt B eller C

I fase III-studier kunne pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og /eller C inkluderes hvis baseline leververdier ikke oversteg 5 ganger øvre normalverdi (ULN). Generelt var sikkerhetsprofilen hos pasienter ko-infisert med hepatitt B og/eller C omtrent den samme som hos pasienter uten ko-infeksjon med hepatitt B eller C, men forekomsten av unormale verdier for ASAT og ALAT var høyere i subgruppen med hepatitt B og/eller C i alle behandlingsgruppene. Økning i leververdier

forenlig med immunt reaktiveringssyndrom ble sett hos noen pasienter med ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C ved oppstarten av behandlingen med dolutegravir, særlig hos dem som fikk seponert behandlingen mot hepatitt B (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert, men det rapporterte tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipid og glukose i blodet kan øke under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4)

Pediatrisk populasjon

Basert på tilgjengelig data fra de pågående P1093 (ING112578) og ODYSSEY (201296) studiene med 172 spedbarn, barn og ungdom (i alderen 4 uker og opp til under 18 år, og veier minst 3 kg) som fikk de anbefalte dosene med filmdrasjerte tabletter eller dispergerbare tabletter én gang daglig, ble det ikke sett noen annen type bivirkninger enn de som er sett i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

På nåværende tidspunkt er det begrenset erfaring med overdosering av dolutegravir.

Begrenset erfaring med høye enkeltdoser (opp til 250 mg hos friske frivillige) ga ingen spesifikke symptomer eller tegn utenom de som finnes i listen over bivirkninger.

Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen. Det finnes ingen spesifikk behandling for en overdose med dolutegravir. Hvis en overdose skulle forekomme, bør pasienten gis støttende behandling og nødvendig oppfølging. Siden dolutegravir er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at signifikante mengder kan fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AJ03

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet i cellekulturer

IC₅₀ for dolutegravir i forskjellige laboratoriestammer ved bruk av PBMC var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4 celler i området 0,7-2 nM. Liknende IC₅₀-verdier ble sett for kliniske isolater uten noen store forskjeller mellom subtypene; i et oppsett med 24 hiv-1-isolater av type A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gjennomsnittlige IC₅₀-verdien 0,2 nM (variasjonsbredde 0,02-2,14). Den gjennomsnittlige IC₅₀ for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde 0,09-0,61).

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale legemidler

Ingen antagonistiske effekter ble sett *in vitro* mellom dolutegravir og andre undersøkte antiretrovirale legemidler: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc og raltegravir. Det ble heller ikke sett antagonistisk effekt mellom dolutegravir og adefovir, og ribavirin hadde tilsynelatende ingen effekt på dolutegravirs aktivitet.

Effekt av humant serum

I 100 % humant serum, var den gjennomsnittlige proteinfoldendring 75 ganger høyere, noe som resulterer i proteinjustert IC₉₀ på 0,064 mikrog/ml.

Resistens

Resistens in vitro

Seriepassasje ble brukt for å undersøke utviklingen av resistens *in vitro*. Ved bruk av laboratoriestammen hiv-1 IIIB gjennom en passasje på 112 dager, oppsto de selekterte mutasjonene sakte, med substitusjoner i posisjonene S153Y og F, som resulterte i endret følsomhet (maksimalt 4 FC variasjonsbredde 2-4). Disse mutasjonene ble ikke selektert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir i de kliniske studiene. Ved bruk av NL432-stammen ble mutasjonene E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selektert. E92Q mutasjonene har blitt selektert hos pasienter som hadde allerede eksisterende resistens for raltegravir og som så ble behandlet med dolutegravir (listet som en sekundær mutasjon for dolutegravir).

I videre seleksjonsforsøk ved bruk av kliniske isolater av subtype B, ble mutasjonen R263K sett i alle 5 isolatene (etter 20 uker og fremover). For subtype C (n=2) og A/G (n=2) isolater ble integrasesubstitusjon R263K selektert i det ene isolatet og G118R i to isolater. R263K ble rapportert hos to ART-erfarne, INI-naïve enkeltpasienter med subtypene B og C i det kliniske programmet, men uten effekter på følsomhet for dolutegravir *in vitro*. G118R senker følsomheten for dolutegravir i seterrettede mutanter (FC 10), men ble ikke funnet hos pasienter som fikk dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke *in vitro*-følsomheten for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/elvitegravir) blir lagt til disse primære mutasjonene i forsøk med seterrettede mutanter, er dolutegravir-følsomheten fremdeles uforandret (FC <2 vs villtype-virus), unntatt ved Q148-mutasjoner, hvor FC på 5-10 eller høyere er sett med kombinasjoner med visse sekundære mutasjoner. Effekten av Q148-mutasjonene (H/R/K) ble også verifisert i passasjeeksperimenter med seterrettede mutanter. I en seriepassasje med NL432-stammen, startet med seterrettede mutanter inneholdende N155H eller E92Q, ble det ikke sett noen videre seleksjon for resistens (FC uforandret rundt 1). Ved start med mutanter inneholdende mutasjonen Q148H (FC 1), ble det derimot sett en rekke sekundære mutasjoner fulgt av en økning i FC til verdier >10.

En klinisk relevant fenotypisk grenseverdi (FC vs villtype-virus) har ikke blitt fastlagt. Genotypisk resistens var en bedre prediktor for utfallet.

Sju hundre og fem raltegravirresistente isolater fra raltegravir-behandlede pasienter ble analysert for følsomhet for dolutegravir. Dolutegravir har en mindre enn eller lik 10 FC mot 94 % av de 705 kliniske isolatene.

Resistens in vivo

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTIer i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller mot NRTI-klassen (n=1118, oppfølging på 48-96 uker). Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + lamivudin i GEMINI-studiene til og med uke 144 (n = 716) ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller NRTI-klassen.

Hos pasienter med tidligere terapivikt, men naive for integraseklassen (SAILING-studien), ble det observert integrasehemmer-substitusjon hos 4/354 pasienter (oppfølging 48 uker) behandlet med dolutegravir, som ble gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime (BR) valgt av utprøver. Av disse fire, hadde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitusjon, med maksimum FC på 0,92, og én person hadde allerede eksisterende integrasemutasjoner og er antatt å være behandlet med integrasehemmer tidligere eller infisert med integraseresistent virus. R263K-mutasjonen ble også selektert *in vitro* (se ovenfor).

Ved integraseklasse-resistens (VIKING-3 studien) ble følgende mutasjoner selektert hos 32 pasienter med protokolldefinert virologisk svikt (PDVF) etter Uke 24 og med parede genotyper (alle behandlet med dolutegravir 50 mg to ganger daglig + optimalisert bakgrunnsregime): 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), og N155H (n=1) og E157E/Q (n=1). Behandlingsrelatert integraseresistens oppsto typisk hos pasienter med Q148-mutasjon i anamnesen (baseline eller tidligere). I tillegg opplevde fem andre personer PDVF mellom uke 24 og 48, og 2 av disse 5 hadde behandlingsrelaterte mutasjoner. Behandlingsrelaterte mutasjoner eller blandinger av mutasjoner sett var L74I (n=1), N155H (n=2).

I VIKING-4 studien ble dolutegravir (pluss optimalisert bakgrunnsregime) gitt til 30 pasienter med primær genotypisk resistens mot integrasehemmere ved screening. Behandlingsrelaterte mutasjoner som ble observert, var i overensstemmelse med de sett i VIKING-3 studien.

Hos pediatriske pasienter med tidligere terapivikt, men naive for integraseklassen, ble integrasehemmer-substitusjonen G118R observert hos 5/159 pasienter behandlet med dolutegravir, gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime valgt av utprøver. Av disse fem, hadde 4 deltakere ytterligere integraseassosierte substitusjoner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. For fire av de 5 deltakerne med relatert G118R var fenotypiske data tilgjengelig. Dolutegravir-FC (foldendring sammenlignet med villtypevirus) for disse fire deltakerne varierte fra 6 til 25-fold.

Effekter på/påvirkning av elektrokardiogram

Ingen relevante effekter ble sett på QTc-intervallet ved doser som var ca. 3 ganger høyere enn klinisk dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlede pasienter

Effekten av dolutegravir hos hiv-infiserte, behandlingsnaive personer er basert på analyser av 96-ukers data fra to randomiserte, internasjonale, dobbelt-blinde studier med aktiv kontroll, SPRING-2 (ING113086) og SINGLE (ING114467). Dette støttes av 96 ukers data fra en åpen, randomisert studie med aktiv kontroll FLAMINGO (ING114915) og i tillegg data fra den åpne delen av SINGLE til uke 144. Effekten av dolutegravir i kombinasjon med lamivudin hos voksne støttes av data fra uke 144 i to identiske 148-ukers randomiserte, multisenter, dobbeltblinde, non-inferiority-studier GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543).

I SPRING-2 ble 822 voksne randomisert til å få minst én dose av enten dolutegravir 50 mg én gang daglig eller raltegravir (RAL) 400 mg to ganger daglig, begge ble gitt sammen med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved baseline var median pasientalder 36 år, 14 % var kvinner, 15 % ikke-hvite, 11 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C og 2 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene.

I SINGLE ble 833 personer randomisert til å få minst én dose av enten dolutegravir 50 mg én gang daglig med en fastdosekombinasjon med abakavir-lamivudin (Dolutegravir + ABC/3TC) eller fastdosekombinasjon med efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Ved baseline var median pasientalder 35 år, 16 % var kvinner, 32 % ikke-hvite, 7 % hadde ko-infeksjon med hepatitt C og 4 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene.

Det primære endepunktet og andre resultat ved uke 48 (inkludert resultater for viktige kovariater ved baseline) for SPRING-2 og SINGLE er vist i tabell 5.

Tabell 5 Respons i SPRING-2 og SINGLE ved 48 uker (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg En gang daglig + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg To ganger daglig + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC En gang daglig N=414	EFV/TDF/FTC En gang daglig N=419
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Behandlingsforskjell*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % KI: 2,5 %, 12,3 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	8 %	5 %	6 %
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter kovariater ved baseline				
Baseline virusmengde (kopier/ml)				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Baseline CD4+ (celler/ mm³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 to < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
NRTI backbone				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	N/A	N/A
Kjønn				
Mann	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinne	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rase				
Hvit	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afrikansk- amerikansk/Afrikansk herkomst/Andre	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Alder (år)				
< 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 %)
Median endring i CD4 fra baseline	230	230	246‡	187‡
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer. † Inkluderer personer som endret BR til en ny klasse eller endret til BR som ikke var tillatt i henhold til protokollen eller pga. mangel på effekt før uke 48 (for SPRING-2), personer som avsluttet behandlingen før uke 48 pga. mangel på eller tap av effekt og personer som har ≥50 kopier innenfor 48 ukers-vinduet. ‡ Justert gjennomsnittlig behandlingsdifferanse var statistisk signifikant (p<0,001)				

Ved uke 48 var dolutegravir non-inferior sammenlignet med raltegravir i SPRING-2 studien, og i SINGLE-studien var dolutegravir + ABC/3TC bedre (superior) enn efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), se

tabell 5 ovenfor. I SINGLE var mediantiden til viral suppresjon kortere hos pasienter behandlet med dolutegravir (28 vs 84 dager, ($p < 0,0001$), analysen var forhåndsbestemt og korrigert for multiplisitet).

Ved uke 96 var resultatene i samsvar med resultatene sett ved uke 48. I SPRING-2 var dolutegravir fremdeles non-inferior sammenlignet med raltegravir (viral suppresjon i 81 % vs 76 % av pasientene), og med en median endring i CD4-tall på henholdsvis 276 vs 264 celler/mm³. I SINGLE var dolutegravir + ABC/3TC fremdeles bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC (viral suppresjon i 80 % vs 72 %), behandlingsforskjell 8,0 % (2,3, 13,8), $p = 0,006$, og med en justert gjennomsnittlig endring i CD4-tall på henholdsvis 325 vs 281 celler/mm³. Ved uke 144 i den åpne delen av SINGLE var virologisk suppresjon opprettholdt, dolutegravir + ABC/3TC-armen (71 %) var bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC-armen (63 %), behandlingsforskjell var 8,3 % (2,0, 14,6).

I FLAMINGO (ING114915), en åpenrandomisert studie med aktiv kontroll fikk 484 hiv-1-infiserte antiretroviral behandlingsnaive voksne en dose med enten dolutegravir 50 mg en gang daglig ($n = 242$) eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg en gang daglig ($n = 242$), begge administrert sammen med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved baseline var median pasientalder 34 år, 15 % var kvinner, 28 % ikke-hvite, 10 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C og 3 % var CDC-klasse C. Disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene. Virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i dolutegravirgruppen (90 %) var bedre (superior) enn DRV/r gruppen (83 %) ved uke 48. Den justerte forskjellen i prosentandel og 95 % KI var 7,1 % (0,9, 13,2), $p = 0,025$. Ved uke 96, var virologisk suppresjon i dolutegravirgruppen (80 %) bedre enn i DRV/r-gruppen (68 %), (justert behandlingsforskjell [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7, 20,2]).

I GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), to identiske 148-ukers randomiserte, dobbeltblinde studier, ble 1433 voksne hiv-1-infiserte personer som tidligere ikke hadde mottatt antiretroviral behandling randomisert til enten et to-komponentregime med dolutegravir 50 mg pluss lamivudin 300 mg en gang daglig eller til et tre-komponentregime med dolutegravir 50 mg en gang daglig med fast dose TDF/FTC. Deltakerne hadde et screeningsplasma hiv-1 RNA på 1000 kopier/ml til ≤ 500000 kopier/ml. Ved baseline var median pasientalder 33 år, 15% var kvinner, 31% ikke-hvite, 6% hadde samtidig hepatitt C-infeksjon og 9% hadde CDC-stadium 3. Omtrent en tredjedel av pasientene var smittet med en hiv-non-B-subtype; Disse egenskapene var like i begge behandlingsgruppene. Virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i dolutegravir pluss lamivudin-gruppen var non-inferior i forhold til ved dolutegravir pluss TDF/FTC-gruppen etter 48 uker, som vist i tabell 6. Resultatene av den samlede analysen var på linje med resultatene i enkeltstudiene, hvor det primære endepunktet (forskjell i andel < 50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA i uke 48 basert på Snapshot-algoritmen) ble oppfylt. Den justerte forskjellen var -2,6% (95% KI: -6,7; 1,5) for GEMINI-1 og -0,7% (95% KI: -4,3; 2,9) for GEMINI-2 med en forhåndsdefinert non-inferiority-margin på 10%.

Tabell 6 Respons (< 50 kopier/ml, snapshot) i GEMINI 1 + 2, samlede data ved uke 48.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Alle pasienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	justert diff -1.7% (KI95-4,4, 1,1) ^a	
Med BL hiv-1 RNA		
≤ 100000 kopier/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100000 kopier/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Med CD4+		
≤ 200 c/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 c/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Med hiv-1 subtype		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound opp til uke 48 ^b	6 (< 1)	4 (< 1)

Gjennomsnittlig endring i CD4-tall fra baseline ved uke 48, c/ mm ³	224	217
^a justert for BL stratifikasjonsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA (≤ 100000 kopier/ml vs. > 100000 kopier/ml) og CD4 ⁺ celletall (≤ 200 celler/mm ³ vs. > 200 celler/mm ³).		
^b Bekreftet plasma hiv-1 RNA-nivå til ≥ 200 kopier/ml etter tidligere bekreftet suppression til < 200 kopier/ml.		

Ved uke 96 og 144 i GEMINI-studien var den nedre grensen for 95 % konfidensintervall for den justerte behandlingsforskjellen mellom andelen personer med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (snapshot) større enn non-inferiority margin på -10 % for de individuelle studiene samt samlet analyse, se tabell 7.

Tabell 7 Virologisk utfall (snapshot algoritme) i GEMINI 1 + 2, samlede data ved uke 96 og 144

	GEMINI-1 og GEMINI-2 samlede data*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Uke 96		Uke 144	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Behandlingsforskjell[†] (95 % konfidens intervaller)	-3,4 % (-6,7, 0,0)		-1,8 % (-5,8, 2,1)	
Ikke virologisk respons	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Grunner</u>				
Data i vindu, ≥ 50 k/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Diskontinuert, manglende effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Diskontinuert, andre grunner, ≥ 50 k/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Endring i ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ikke virologisk data ved uke 96/uke 144 vindu	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Grunner</u>				
Diskontinuert studie grunnet bivirkning eller død	3 %	3 %	4 %	4 %
	8 %	5 %	11 %	9 %
Diskontinuert studie av andre grunner	3 %	1 %	3 %	3 %
Manglende oppfølging	3 %	2 %	4 %	3 %
Trakk samtykke	1 %	1 %	2 %	1 %
Protokollavvik	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Legens avgjørelse	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Manglende data i vindu, i studie				
DTG=Dolutegravir				
* Resultatene av de samlede analysene er i tråd med analysene i de individuelle studiene.				
[†] Basert på CMH-stratifisert analyse justert for følgende stratifiseringsfaktorer ved baseline: Plasma hiv-1 RNA ($\leq 100\ 000$ k/ml vs. $> 100\ 000$ k/ml) og CD4 ⁺ celletall (≤ 200 celler/mm ³ vs. > 200 celler/mm ³).				
Samlede analyser er også stratifisert per studie. Vurdert med en non-inferiority margin på 10 %.				
N = Antall personer i hver behandlingsgruppe				

Gjennomsnittlig økning i antall CD4⁺ T-celler gjennom uke 144 var 302 celler/mm³ i dolutegravir pluss lamivudinarmen og 300 celler/mm³ i dolutegravir pluss tenofovir/emtricitabinarmen.

Behandlingsrelatert resistens hos tidligere ubehandlede pasienter som opplever behandlingssvikt
I løpet av 96 uker i SPRING-2 og FLAMINGO og 144 uker i SINGLE, ble det ikke sett noen tilfeller av primær behandlingsrelatert resistens for integrase- eller NRTI-klassen i dolutegravir armene. I komparator armene, ble det heller ikke sett behandlingsrelatert resistens hos pasienter behandlet med darunavir/r i FLAMINGO. I SPRING-2 sviktet behandlingen hos 4 pasienter i RAL-armen pga. viktige NRTI-mutasjoner og én med resistens mot raltegravir. I SINGLE sviktet seks pasienter i EFV/TDF/FTC-armen pga. mutasjoner assosiert med NNRTI-resistens og én utviklet en viktig NRTI-mutasjon. I løpet av 144 uker i GEMINI-1 og GEMINI-2-studiene ble det ikke sett noen tilfeller av

fremvoksende resistens mot integrase- eller NRTI-klassen i verken Dolutegravir + 3TC- eller komparator Dolutegravir + TDF/FTC-armene.

Pasienter som tidligere har opplevd behandlingssvikt, men ikke har vært eksponert for integraseklassen

I den internasjonale, dobbel-blinde multisenterstudien SAILING (ING111762), ble 719 hiv-1-infiserte antiretroviral (ART) behandlingserfarne voksne randomisert og fikk enten dolutegravir 50 mg én gang daglig eller raltegravir 400 mg to ganger daglig med utprøverbestemt bakgrunnsbehandling med opptil 2 legemidler (inkludert minst ett fullt aktivt legemiddel). Ved baseline var median pasientalder 43 år, 32 % var kvinner, 50 % ikke-hvite, 16 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C og 46 % var CDC-klasse C. Alle pasientene hadde resistens mot minst to ART-klasser og 49 % av personene hadde resistens mot minst 3 ART-klasser ved baseline.

Resultater ved uke 48 (inkludert resultater ved baseline for viktige kovariater) i SAILING er vist i tabell 8.

Tabell 8 Respons i SAILING ved 48 uker (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)

	Dolutegravir 50 mg En gang daglig + BR N=354§	RAL 400 mg To ganger daglig + BR N=361§
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	71 %	64 %
Justert behandlingsdifferanse‡	7,4 % (95 % KI: 0,7 %, 14,2 %)	
Ikke virologisk respons	20 %	28 %
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter kovariater ved baseline		
Baseline virusmengde (kopier/ml)		
≤ 50 000 kopier/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 kopier/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
Baseline CD4+ (celler/ mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 to < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 to < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (73 %)
Etter bakgrunnsregime		
Genotypisk følsomhetsscore* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotypisk følsomhetsscore* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Bruk av DRV i bakgrunnsregime		
Ingen DRV bruk	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
Bruk av DRV med primære PI mutasjoner	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
Bruk av DRV uten primære PI mutasjoner	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
Kjønn		
Mann	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Kvinne	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Rase		
Hvit	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afrikansk-Amerikansk/Afrikansk herkomst/Andre	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Alder (år)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Hiv-undertyper		
B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Andre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Gjennomsnittlig økning i CD4+ T-celler (celler/mm ³)	162	153
‡ Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer.		
§ 4 personer ble tatt ut av effektanalysen pga dataintegritet på ett av studiesentrene.		
* Genotypisk følsomhetsscore (GSS) ble definert som det samlede antall ARTer i BR som en persons virusisolat viste følsomhet for ved baseline basert på genotypiske resistenstester.		
†Andre undertyper inkluderte: Kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alle andre < 10.		

I SAILING-studien var virologisk suppresjon (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) i Tivicay-armen (71 %) statistisk bedre enn i raltegravir-armen (64 %) ved uke 48 (p=0,03).

Statistisk færre personer opplevde terapivikt pga. behandlingsrelatert integraseresistens ved bruk av Tivicay (4/354, 1 %) enn ved bruk av raltegravir (17/361, 5 %) (p=0,003) (se avsnitt ”Resistens in vivo” ovenfor for detaljer).

Pasienter som tidligere har opplevd behandlingssvikt under behandling med en integrasehemmer (og integraseklasse-resistens)

I den åpne, enkel-armede multisenterstudien VIKING-3 (ING112574) fikk hiv-1-infiserte, ART-behandlingserfarne voksne med virologisk svikt og nåværende eller tidligere tegn på raltegravir- og/eller elvitegravir-resistens Tivicay 50 mg to ganger daglig sammen med eksisterende sviktende bakgrunnsbehandling i 7 dager men med optimalisert bakgrunns-ART fra dag 8. I studien ble det inkludert 183 pasienter, 133 med INI-resistens ved screening og 50 som bare har hatt tegn på resistens på et tidligere tidspunkt (ikke ved screening).

Raltegravir/elvitegravir var en del av det eksisterende sviktende regimet for 98/183 pasienter (del av tidligere sviktende behandling hos de andre). Ved baseline var median pasientalder 48 år, 23 % var kvinner, 29 % ikke-hvite og 20 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C. Median baseline CD4+ var 140 celler/mm³, median varighet av tidligere ART var 14 år, og 56 % var CDC-klasse C. Personer som viste resistens mot flere ART-klasser ved baseline: 79 % hadde ≥ 2 NRTI, 75 % ≥ 1 NNRTI og 71 % ≥ 2 PI store mutasjoner; 62 % hadde non-R5-virus.

Gjennomsnittlig endring fra baseline i hiv-RNA ved dag 8 (primært endepunkt) var $-1,4\log_{10}$ kopier/ml (95 % KI $-1,3 - 1,5\log_{10}$, $p < 0,001$). Responsen var assosiert med baseline INI-mutasjoner som vist i Tabell 9.

Tabell 9 Virologisk respons (dag 8) etter 7 dager med funksjonell monoterapi, hos pasienter med RAL/EVG som en del av den nåværende sviktende behandlingen, VIKING 3

Baseline parametre	Dolutegravir 50 mg to ganger daglig N=88*		
	n	Gjennomsnittlig (SD) Plasma hiv-1-RNA $\log_{10}$ kopier/ml	Median
Integrasemutasjonsgrupper ved baseline med aktiv RAL/EVG			
Primær mutasjon annen enn Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundær mutasjon ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 sekundære mutasjoner ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Av 98 med RAL/EVG som en del av nåværende sviktende behandlingsregime, hadde 88 detekterbar primære INI-mutasjoner ved Baseline og Dag 8 plasma hiv-1 RNA resultater for evaluering			
^a Inkludert primære IN-resistens-mutasjoner N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hos pasienter uten primærmutasjon oppdaget ved baseline (N=60)(dvs. RAL/EVG ikke del av eksisterende sviktende behandlingsregime), var det en $1,63 \log_{10}$ reduksjon i virusmengde ved dag 8.

Etter den funksjonelle monoterapifasen, hadde personene mulighet for å optimalisere bakgrunnsbehandlingen hvis mulig. Den samlede responsen på 69 % (126/183) etter 24 ukers behandling, ble generelt opprettholdt etter 48 uker med 166/183 (63 %) av pasientene med hiv-1 RNA < 50 celler/ml (ITT-E Snapshot algoritme). Når pasienter som avsluttet dolutegravir-behandlingen av årsaker som ikke var relatert til sviktende effekt, eller som hadde store protokollavvik (feil dolutegravir-dosering, bruk av forbudte legemidler) kalt Virological Outcome (VO) populasjonen ble utelatt fra analysen, var de korresponderende responsratene 75 % (120/161, uke 24) og 69 % (111/160, uke 48).

Responsen var lavere når Q148-mutasjonen var til stede ved baseline, og spesielt i nærvær av ≥ 2 sekundære mutasjoner, Tabell 10. Den totale følsomhetsscoren (OSS) for den optimaliserte bakgrunnsbehandlingen var ikke assosiert med uke 24-respons eller med uke 48 respons.

Tabell 10 Respons i forhold til baseline resistens, VIKING-3, VO Populasjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, Snapshot algoritme)

	Uke 24 (N=161)					Uke 48 (N=160)
Integrasemutasjonsgrupper	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS > 2	Total	Total
Ingen primær IN mutasjon ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primær mutasjon annen enn Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundær mutasjon ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥2 sekundære mutasjoner ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Kun tidligere eller fenotypiske tegn på INI-resistens.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: kombinert genotypisk og fenotypisk resistens (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Median endring i antall CD4+ T-celler i forhold til baseline i VIKING-3 basert på observerte data var 61 celler/mm³ ved uke 24 og 110 celler/mm³ ved uke 48.

I den dobbelblinde, placebokontrollerte VIKING-4 studien (ING116529) ble 30 hiv-1 infiserte, ART-behandlingserfarne voksne med primær genotypisk resistens mot INIer ved screening randomisert til å få enten dolutegravir 50 mg to ganger daglig eller placebo sammen med gjeldende sviktende behandlingsregime i 7 dager etterfulgt av en åpen fase hvor alle personene fikk dolutegravir. Ved baseline var median alder på pasientene 49 år, 20 % var kvinner, 58 % ikke hvite og 23 % hadde koinfeksjon med hepatitt B og/eller C. Median baseline CD4+ var 160 celler/mm³, median varighet av tidligere ART bruk var 13 år, og 63 % var CDC klasse C. Pasientene hadde multiplert klasse ART resistens ved baseline: 80 % hadde ≥2 NRTI, 73 % ≥1 NNRTI, og 67 % ≥2 PI hoved mutasjoner; 83 % hadde non-R5 virus. Seksten av 30 pasienter (53 %) hadde Q148 virus ved baseline. Det primære endepunktet ved dag 8 viste at dolutegravir 50 mg to ganger daglig var bedre enn placebo, med en justert gjennomsnittsbehandlingsforskjell for endring fra baseline for plasma hiv-1 RNA på -1.2 log₁₀ kopier/ml (95 % KI -1,5 - -0,8 log₁₀ kopier/ml, p<0,001). Dag 8 responsen i denne placebo-kontrollerte studien var helt på linje med den som ble sett i VIKING-3 (ikke placebo kontrollert), inkludert integraseresistens kategorier ved baseline. Ved uke 48 hadde 12/30 (40 %) pasienter hiv-1-RNA <50 kopier/ml (ITT-E, Snapshot algoritme).

I en kombinasjonsanalyse av VIKING-3 og VIKING-4 (n=186, VO populasjon), var andelen pasienter med hiv RNA <50 kopier/ml ved uke 48 126/186 (68 %). Andelen pasienter med hiv RNA <50 kopier/ml var 96/126 (76 %) for de uten Q148 mutasjoner, 22/41 (54 %) for Q148+1 og 5/19 (26 %) for Q148+≥2 sekundære mutasjoner.

Pediatrisk populasjon

I en pågående fase I/II 48-ukers, multisenter, open-label studie (P1093/ING112578) ble de farmakokinetiske parametrene, sikkerhet, tolerabilitet og effekt etter daglig dosering med dolutegravir filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter evaluert i kombinasjonsbehandling hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år, hvor flesteparten hadde behandlingserfaring.

Effektresultatene (Tabell 11) inkluderer deltakere som fikk de anbefalte dosene en gang daglig av enten filmdrasjerte tabletter eller dispergerbare tabletter.

Tabell 11 Antiviral og immunologisk aktivitet frem til uke 24 og uke 48 hos pediatriske pasienter

	Uke 24 N=75		Uke 48 N=66	
	n/N	% (95 % KI)	n/N	% (95 % KI)
Andel av deltakere med hiv-RNA < 50 kopier/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
Andel av deltakere med hiv-RNA < 400 kopier/ml ^b	62/75	82,7 (72,2, 90,4)	53/66	80,3 (68,7, 89,1)
	Median (n)	(Q1, Q3)	Median (n)	(Q1, Q3)
Endring fra baseline i antall CD4+-celler (celler/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Endring fra baseline i prosent CD4+	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3 = henholdsvis første og tredje kvartil.				
^a Resultater på < 200 kopier/ml fra hiv-1-RNA-testing med en nedre deteksjonsgrense (LLOD) på 200 kopier/ml ble sensorert til > 50 kopier/ml i denne analysen				
^b Snapshot-algoritme ble bruk i analysene				

Hos deltakere som opplevde virologisk svikt, ervervet 5/36 integrasehemmer-substitusjon G118R. Av disse fem, hadde 4 deltakere ytterligere integraseassosierte substitusjoner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. For fire av de 5 deltakerne med relatert G118R var fenotypiske data tilgjengelig. Dolutegravir-FC (foldendring sammenlignet med villtypevirus) for disse fire deltakerne varierte fra 6 til 25-fold.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tivicay hos pediatriske pasienter i alderen 4 uker til under 6 år med hiv-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det foreligger ingen data om bruk av dolutegravir pluss lamivudin som to-komponentregime hos barn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dolutegravir er den samme hos friske og hiv-infiserte personer. Variabiliteten i FK for dolutegravir er lav til moderat. I fase I-studier med friske frivillige varierte CV_b % for AUC og C_{max} mellom deltagerene fra ~20 til 40 % og C_τ fra 30 til 65 % på tvers av studiene. FK-parameterene for dolutegravir varierte mer mellom hiv-infiserte personer enn mellom friske frivillige personer. Variasjonen innen individet (CV_w%) er lavere enn variasjonen mellom individer.

Filmbrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter har ikke samme biotilgjengelighet. Den relative biotilgjengeligheten til dispergerbare tabletter er omtrent 1,6 ganger høyere enn for filmbrasjerte tabletter. Det vil si at en 50 mg dose med dolutegravir administrert som filmbrasjert(e) tablett(er) vil ha eksponering tilsvarende en 30 mg dose av dolutegravir administrert som seks 5 mg dispergerbare tabletter. Likeledes vil en 40 mg dose med dolutegravir administrert som fire 10 mg filmbrasjerte tabletter gi eksponering tilsvarende en 25 mg dose med dolutegravir administrert som fem 5 mg dispergerbare tabletter.

Absorpsjon

Dolutegravir absorberes raskt etter oral administrering, med median T_{max} på 1 til 3 timer etter dosering for filmbrasjerte tabletter eller dispergerbar tablett formuleringer.

Mat øker graden og reduserer hastigheten av absorpsjonen av dolutegravir. Biotilgjengeligheten av dolutegravir avhenger av måltidets innhold: for filmbrasjerte tabletter økte måltider med lavt, moderat og høyt fettinnhold dolutegravir AUC_(0-∞) med henholdsvis 33 %, 41 % og 66 %, økte C_{max} med 46 %, 52 % og 67 %, forlenget T_{max} til 3, 4 og 5 timer fra 2 timer ved faste. Disse økningene kan være

klinisk relevante sammen med visse typer integraseklasse-resistens. Derfor anbefales det at pasienter infisert med hiv med resistens mot integraseklassen, tar Tivicay sammen med mat (se pkt. 4.2).

Den absolutte biotilgjengeligheten til dolutegravir har ikke blitt fastslått.

Distribusjon

Dolutegravir er sterkt bundet (>99 %) til humant plasmaprotein basert på *in vitro*-data. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 17 til 20 liter hos hiv-infiserte pasienter, basert på populasjons-farmakokinetiske analyser. Bindingen av dolutegravir til plasmaproteiner er uavhengig av dolutegravirkonsentrasjonen. Forholdet mellom den samlede konsentrasjonen av legemiddelrelatert radioaktivitet i fullblod og plasma lå i gjennomsnitt fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal binding av radioaktivitet til blodcellekomponenter. Den frie fraksjonen av dolutegravir i plasma øker ved lavt nivå av serumalbumin (<35 g/l), som ses hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon.

Dolutegravir finnes i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir pluss abakavir/lamivudin, var gjennomsnittlig dolutegravirkonsentrasjon i CSF 18 ng/ml (sammenlignbart med ubundet plasmakonsentrasjon og over IC₅₀).

Dolutegravir finnes i genitaltraktus hos menn og kvinner. AUC i cervikovaginalvæske, cervikalt vev og vaginalt vev var 6-10 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 % og 17 % i rektalt vev av tilsvarende verdier for plasma ved steady state.

Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært gjennom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponenten i plasma, renal utskillelse av uomdannet aktiv substans er lav (< 1 % av dosen). Femtitte prosent av total oral dose skilles uforandret ut i feces. Det er ukjent om alt eller deler av dette er uabsorbert aktiv substans eller biliær utskillelse av det glukuroniderte konjugatet som kan brytes videre ned og danne modersubstansen i tarmlumen. Trettito prosent av den totale orale dosen utskilles i urinen, enten som glukuronid av dolutegravir (18,9% av total dose), N-dealkylert metabolitt (3,6 % av total dose) og en metabolitt dannet ved oksidasjon av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

Legemiddelinteraksjoner

In vitro viste dolutegravir ingen direkte eller svak hemming (IC₅₀>50 mikrom) av cytokrom P₄₅₀-enzymene (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transportørene Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. *In vitro* induserte dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Basert på disse dataene er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for hovedenzymene eller transportørene (se pkt. 4.5).

In vitro, var ikke dolutegravir et substrat for humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

Eliminasjon

Terminal halveringstid for dolutegravir er ~14 timer. Den tilsynelatende orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/time hos hiv-infiserte pasienter basert på en farmakokinetisk analyse av populasjonen.

Linearitet/ikke-linearitet

Den lineære farmakokinetikken til dolutegravir avhenger av dose og formulering. Etter oral administrering av filmdrasjerte tablettformuleringer, viste dolutegravir generelt ikke-lineær farmakokinetikk med mindre enn dose-proporsjonal økning i plasmaeksposering fra 2 til 100 mg. Likevel synes økningen i dolutegravireksponering å være dose-proporsjonal fra 25 mg til 50 mg for

den filmdrasjerte tablettformuleringen. Med 50 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig, var eksponeringen i løpet av 24 timer ca. fordoblet sammenlignet med 50 mg filmdrasjert tablett én gang daglig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en randomisert dosebestemmende studie viste hiv-1-infiserte personer behandlet med dolutegravir monoterapi (ING111521) rask og dose-avhengig antiviral aktivitet, med gjennomsnittlig nedgang i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 for 50 mg-dosen. Den antivirale responsen holdt seg i 3-4 dager etter siste dose i gruppen som fikk 50 mg filmdrasjert tablett.

PK/PD modellering ved bruk av sammenslåtte data fra kliniske studier med integrase resistente pasienter tyder på at en økning i dosen fra 50 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig til 100 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig kan øke effekten av dolutegravir hos pasienter med integraseresistens og begrensede behandlings alternativer på grunn av fremskreden multippel klasse resistens. Andelen pasienter som responderte (hiv-1 RNA <50 kopier/ml) ved uke 24 ble anslått å øke rundt 4-18 % hos pasienter med Q148 + ≥2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Selv om disse simulerte resultatene ikke har blitt bekreftet i kliniske studier, kan den høye dosen vurderes ved tilstedeværelse av Q148 + ≥2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I hos pasienter med totalt sett begrensede behandlings alternativer på grunn av fremskreden multippel klasse resistens. Det finnes ingen kliniske data for sikkerhet eller effekt av dosen 100 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig. Samtidig behandling med atazanavir gir en markert økning i eksponeringen for dolutegravir og skal ikke brukes i kombinasjon med denne høye dosen, siden sikkerhet med hensyn til den økede dolutegravir eksponeringen ikke er fastslått.

Spesielle pasientpopulasjoner

Barn

Farmakokinetikken til dolutegravir gitt en gang daglig som filmdrasjerte og dispergerbare tabletter hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år ble evaluert i to pågående studier (P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Steady state simulert plasmaeksponering ved vektbanddoser en gang daglig er oppsummert i Tabell 12.

Tabell 12 Sammendrag av simulerte Dolutegravir PK-parametere ved vektbånddoser én gang daglig hos pediatriske hiv -1-infiserte pasienter

Vektband (kg)	Dolutegravir doseringsform ^a	Dose én gang daglig (mg)	PK-parameter Geometrisk gjennomsnitt (90 % KI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
3 til < 6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
6 til < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
6 til < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
10 til < 14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3340)
14 til < 20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4260)
20 til < 25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
25 to < 30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 to < 35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
Mål: geometrisk gjennomsnitt				46 (37–134)	995 (697–2260)
DT = dispergerbar tablett FCT = filmdrasjert tablett a. Biotilgjengeligheten til dolutegravir DT er ~1,6 ganger dolutegravir FCT. b. < 6 måneder gammel c. ≥ 6 måneder gammel					

Steady state simulert plasmaeksponering ved alternative doser av vektband to ganger daglig er oppsummert i tabell 13. I motsetning til dosering én gang daglig, er ikke simulerte data for alternativ dosering to ganger daglig bekreftet i kliniske studier.

Tabell 13 Sammendrag av simulerte Dolutegravir PK parameter ved alternative vektbånddoser to ganger daglig hos pediatriske hiv-1 infiserte pasienter

Vektband (kg)	Dolutegravir doseringsform ^a	Dose to ganger daglig (mg)	PK-parameter Geometrisk gjennomsnitt (90 % KI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 til < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 til < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 til < 14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 til < 20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 til < 25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 til < 30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 til < 35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥ 35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)
DT=dispergerbar tablett FCT=filmbrasjert tablett a. Biotilgjengeligheten til dolutegravir DT er ~1,6 ganger dolutegravir FCT. b. < 6 måneder gammel c. ≥ 6 måneder gammel					

Eldre

Populasjonsanalyse av farmakokinetikken til dolutegravir på bakgrunn av data fra hiv-1-infiserte voksne viste at det ikke er sett noen klinisk relevant effekt av alder med hensyn til eksponering for dolutegravir.

Farmakokinetiske data for dolutegravir hos personer > 65 år er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av uendret virkestoff er en mindre viktig elimineringsvei for dolutegravir. I en farmakokinetikkstudie med en enkelt 50 mg dose med dolutegravir filmdrasjerte tabletter ble personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sammenlignet med friske frivillige kontrollpersoner. Eksponeringen for dolutegravir ble redusert med ca. 40 % hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Mekanismen bak denne reduksjonen er ukjent. Ingen dosejusteringer er ansett nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tivicay har ikke blitt undersøkt hos dialysepasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Dolutegravir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i lever. En enkelt 50 mg dose med dolutegravir filmdrasjerte tabletter ble gitt til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og til 8 friske frivillige kontrollpersoner for sammenligning. Selv om den totale dolutegravirkonsentrasjonen i plasma var lik, ble det sett 1,5 til 2 ganger økning i eksponering for ubundet dolutegravir hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Ingen dosejusteringer er ansett nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til Tivicay har ikke blitt undersøkt.

Polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer

Det finnes ingen evidens for at vanlig polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer fører til en endring av farmakokinetikken til dolutegravir som er av klinisk betydning. I en metaanalyse av farmakogenomiske prøver samlet inn i kliniske studier med friske frivillige, hadde personer med UGT1A1 (n=7) genotyper med dårlig dolutegravirmetabolisme 32 % lavere clearance av dolutegravir og 46 % høyere AUC enn personer med genotyper assosiert med normal metabolisme via UGT1A1 (n=41).

Kjønn

En populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn i forhold til eksponeringen for dolutegravir.

Rase

En populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier viste ingen klinisk relevant effekt av rase i forhold til eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken til dolutegravir etter en enkeltdose administrert oralt til japanske personer tilsvarte observerte parametere hos vestlige (amerikanske) personer.

Ko-infeksjon med hepatitt B eller C

En farmakokinetikk populasjonsanalyse indikerte at ko-infeksjon med hepatitt C-virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Det er begrensede data for personer med ko-infeksjon med hepatitt B.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester i bakterier og dyrkede celler fra pattedyr og i et *in vivo* mikronukleusassay med gnagere. Dolutegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier av mus og rotter.

Dolutegravir påvirket ikke fertilitet hos hann- eller hunn-rotter med doser opptil 1000 mg/kg/dag, den høyeste dosen undersøkt (24 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC).

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr er det vist at dolutegravir krysser placenta.

Oral administrering av dolutegravir til drektige rotter med doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 17 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (27 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC).

Oral administrering av dolutegravir til drektige kaniner med doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 18 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (0,40 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC). Hos kaniner ble det sett toksisk effekt på mordyret (nedsatt matinntak, lite/ingen fæces/urin, nedsatt økning i kroppsvekt) ved 1000 mg/kg (0,40 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC).

I en toksisitetsstudie hos unge rotter, resulterte avvenning av dolutegravir på 75 mg/kg/dag i to dødsfall. Etter avvenningsperioden ble gjennomsnittlig vektøkning redusert hos denne gruppen og nedgangen fortsatte gjennom hele studiet hos hunndyr etter avvenningsperioden. Den systemiske eksponeringen for dolutegravir ved denne dosen (basert på AUC) var ~ 17-20 ganger høyere enn hos mennesker ved anbefalt pediatrik eksponering. Det var ingen nye identifiserte målorganer hos unge sammenlignet med voksne. Hos rotter i pre/postnatal utviklingsstudie, ble redusert kroppsvekt hos utviklede avkom observert under amming ved en toksisk dose ved fødsel (ca. 27 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt human dose).

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser med dolutegravir har blitt undersøkt i en toksisitetsstudie med rotter med gjentatt oral dosering (opptil 26 uker) og hos aper (opptil 38 uker). Den primære effekten av dolutegravir var gastrointestinal intoleranse og irritasjon hos rotter og aper ved doser som, basert på AUC, ga systemisk eksponering på henholdsvis ca. 21 og 0,82 ganger den humane kliniske eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig. Fordi gastrointestinal (GI) intoleranse er antatt å være forårsaket av lokal virkning av virkestoffet, er mg/kg eller mg/m² passende metriske målinger for å bestemme sikkerheten for denne typen toksisitet. GI intoleranse hos aper forekom ved 15 ganger ekvivalent human mg/kg dose (basert på et menneske som veier 50 kg), og 5 ganger ekvivalent human mg/m² dose for en klinisk dose på 50 mg to ganger daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjernen

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
Natriumstivelseglykolat
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) delvis hydrolysert
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum
Gult jernoksid (E 172) (*for 25 mg og 50 mg tabletter*)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tivicay 10 mg tabletter, filmdrasjerte

5 år

Tivicay 25 mg tabletter, filmdrasjerte

4 år

Tivicay 50 mg tabletter, filmdrasjerte

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Tivicay 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet.

Tivicay 25 mg og 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av HDPE (high density polyethylene) lukket med barnesikret skrulokk av polypropylen, med en polyetylenbelagt induksjonsforsegling. Boksene inneholder 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Tivicay 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver boks inneholder tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2014

Date for siste fornyelse: 21. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tivicay 5 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 5 mg dolutegravir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett.

Hvit, rund, bikonveks tablett ca. 6 mm i diameter preget med 'SV H7S' på én side og '5' på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tivicay er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (hiv) hos voksne, ungdom og barn som er minst 4 uker gamle eller eldre, og som veier minst 3 kg.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne

Pasienter infisert med hiv-1 uten dokumentert eller klinisk mistenkt resistens for integraseklassen
Anbefalt dose dolutegravir er 30 mg (seks 5 mg dispergerbare tabletter) oralt én gang daglig.

Dolutegravir bør administreres to ganger daglig hos denne populasjonen når den gis samtidig med visse legemidler (f. eks. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se pkt. 4.5.

Pasienter infisert med hiv-1 med resistens for integraseklassen (dokumentert eller klinisk mistenkt)
Anbefalt dose dolutegravir er 30 mg (seks 5 mg dispergerbare tabletter) to ganger daglig.

Ved dokumentert resistens inkludert Q148 + ≥ 2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, fremkommer det ved bruk av modellering at en økning i dosen bør vurderes for pasienter med begrensede behandlingsalternativer (mindre enn 2 aktive virkestoff) på grunn av fremskreden multiklasse resistens (se pkt. 5.2).

Beslutningen om å bruke dolutegravir hos disse pasientene bør bygge på integraseresistensmønsteret (se pkt. 5.1).

Ungdom, barn og voksne i alderen 4 uker og eldre og som veier minst 3 kg

Pasienter infisert med hiv-1 uten resistens mot integraseklassen

Den anbefalte dosen av dolutegravir er fastsatt i henhold til vekt og alder (se Tabell 1 og pkt. 5.2)

Tabell 1 Doseringsanbefalinger med dispergerbare tabletter for pediatriske pasienter

Kroppsvekt (kg)	Dose
3 til under 6	5 mg én gang daglig
6 til under 10 < 6 måneder	10 mg én gang daglig
≥ 6 måneder	15 mg én gang daglig
10 til under 14	20 mg én gang daglig
14 til under 20	25 mg én gang daglig
20 eller tyngre	30 mg én gang daglig

Alternativt, hvis ønsket, kan dosen deles likt i 2 doser, hvor en dose tas om morgenen og en dose tas på kvelden (se Tabell 2 og pkt. 5.2).

Tabell 2 Alternative doseringsanbefalinger med dispergerbare tabletter for pediatriske pasienter

Kroppsvekt (kg)	Dose
3 til under 6	---
6 til under 10 < 6 måneder	5 mg to ganger daglig
≥ 6 måneder	10 mg to ganger daglig
10 til under 14	10 mg to ganger daglig
14 til under 20	15 mg to ganger daglig
20 eller tyngre	15 mg to ganger daglig

Pasienter infisert med hiv-1 med resistens mot integraseklassen

Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til ungdom, barn og spedbarn som har resistens for integrasehemmere.

Filmdrasjerte tabletter

Tivicay er tilgjengelig som dispergerbare tabletter for pasienter i alderen 4 uker og eldre og som veier minst 3 kg, eller for pasienter som filmdrasjerte tabletter ikke er egnet for. Tivicay er tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter for pasienter i alderen 6 år og eldre og som veier minst 14 kg. Pasienter kan bytte mellom dispergerbare tabletter og filmdrasjerte tabletter. Imidlertid er biotilgjengeligheten til dispergerbare tabletter og filmdrasjerte tabletter ikke sammenlignbar, og kan derfor ikke brukes om hverandre på en milligram-til-milligram basis (se pkt. 5.2). Eksempelvis er den anbefalte voksendosen for dispergerbare tabletter 30 mg sammenlignet med 50 mg for filmdrasjerte tabletter. Pasienter som bytter mellom dispergerbare og filmdrasjerte tabletter, skal følge doseringsanbefalingene som gjelder spesifikt for formuleringen.

Glemte doser

Hvis pasienten glemmer en dose med Tivicay, bør pasienten ta Tivicay så raskt som mulig, med mindre den neste dosen skal tas innen 4 timer. Hvis neste dose skal tas innen 4 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen og fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig for bruk av dolutegravir hos pasienter som er 65 år og eldre. Det er ingenting som tilsier at eldre pasienter behøver en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$, ikke i dialyse) nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for dialysepasienter, men forskjeller i farmakokinetikken er ikke forventet hos denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A eller B). Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad C). Derfor bør dolutegravir brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dolutegravir hos barn i alderen under 4 uker eller som veier mindre enn 3 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til ungdom, barn og spedbarn som har resistens for integrasehemmere. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tivicay kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Ved resistens mot integrasehemmere, skal Tivicay fortrinnsvis tas med mat for å øke eksponeringen (spesielt hos pasienter med Q148-mutasjoner) (se pkt. 5.2). De dispergerbare tablettene kan dispergeres i drikkevann eller svelges hele med drikkevann.

Ved dispergering vil mengden vann avhenge av antallet tabletter som er forskrevet. Tabletten(e) skal dispergeres fullstendig før svelging. Tablettene skal imidlertid ikke tygges, kuttet eller knuses. Dosen med legemiddel må gis innen 30 minutter etter tilberedning. Hvis det har gått mer enn 30 minutter, skal dosen skylles ut og en ny dose må tilberedes. Utførlige instruksjoner for dispergering av tablettene finnes i pakningsvedlegget (se trinnvis bruksanvisning).

For å redusere risikoen for kvelning skal pasienter ikke ta mer enn én tablett om gangen dersom tablettene svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
Legemidler med smale terapeutiske vindu som er substrater for organisk kationtransportør 2 (OCT2), inkludert men ikke begrenset til fampridin (også kjent som dalfampridin, se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Resistens mot integrasehemmere av særlig bekymring

Beslutningen om å bruke dolutegravir ved resistens mot integrasehemmere bør ta hensyn til at aktiviteten til dolutegravir er betydelig svekket for virusstammer inneholdende Q148 $\pm$ 2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (se pkt. 5.1). I hvilken grad dolutegravir gir ekstra effekt ved resistens mot disse integrasehemmerene er usikkert (se pkt. 5.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med dolutegravir, og var karakterisert av hudutslett, konstitusjonelle funn, og noen ganger organdysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner. Dolutegravir og andre mistenkte legemidler skal seponeres umiddelbart dersom tegn eller symptomer på hypersensitivetsreaksjoner oppstår (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av økte leverenzymverdier, feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddmerter, blemmer, munnlesjoner, konjunktivitt, ansiktsødem, eosinofili, angioødem). Klinisk status, inkludert leveraminotransaminaser og bilirubin bør overvåkes. Forsinket avbrudd i behandling med dolutegravir eller andre mistenkte virkestoffer etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende allergisk reaksjon.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Økninger i leververdier forenelig med immunt reaktiveringssyndrom ble observert hos noen pasienter ko-infisert med hepatitt B og/eller C ved oppstart av dolutegravirbehandlingen. Overvåkning av leververdiene er anbefalt hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C. Vær spesielt oppmerksom ved initiering av eller vedlikehold av effektiv hepatitt B-behandling (med referanse til retningslinjer for behandling) ved oppstart av dolutegravirbasert behandling hos hepatitt B-infiserte pasienter (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter bør informeres om at dolutegravir eller andre antiretrovirale midler ikke kurerer hiv-infeksjon og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Pasientene bør derfor være under klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av hiv-relaterte sykdommer.

Legemiddelinteraksjoner

Faktorer som reduserer eksponeringen for dolutegravir bør unngås dersom det foreligger resistens mot integrasehemmere. Dette inkluderer samtidig administrering med legemidler som reduserer eksponeringen for dolutegravir (f.eks. magnesium/ aluminiumholdig antacida, jern- og kalsiumtilskudd, multivitaminer og induserende legemidler, etravirin (uten boostret proteasehemmere) tipranavir/ritonavir, rifampicin, Johannesurt (prykkperikum) og noen anti-epileptiske legemidler) (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin utskilles renalt og det er derfor viktig med oppfølging av nyrefunksjonen ved samtidig behandling med dolutegravir. Det er mulig at denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stage 3a kreatinin-clearance [CrCl] 45 – 59 ml/min) og forsiktighet anbefales. Reduksjon av metformindosen bør i høy grad vurderes.

Osteonekrose

Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, bisfosfonater, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), men osteonekrose er rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller ved langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og økte lipid- og glukoseverdier i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil. For lipider og vekt er det i noen tilfeller sett bevis for en behandlingseffekt. For overvåking av lipider og glukose i blodet henvises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Lamivudin og dolutegravir

To-komponentregimet med dolutegravir 50 mg daglig og lamivudin 300 mg daglig ble undersøkt i to store randomiserte og blindede studier, GEMINI 1 og GEMINI 2 (se pkt. 5.1). Dette regimet er bare egnet for behandling av hiv-1-infeksjon der det ikke er kjent eller mistenkt resistens mot integraseinhibitorklassen eller lamivudin.

Hjelpestoffer

Tivicay inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til dolutegravir

Alle faktorer som reduserer eksponeringen for dolutegravir bør unngås ved resistens mot integrasehemmere.

Dolutegravir metaboliseres hovedsakelig via UGT1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp og BCRP, og derfor kan legemidler som induserer disse enzymene redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir (se Tabell 3). Samtidig administrering av dolutegravir og andre legemidler som hemmer disse enzymene kan øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir (se Tabell 3).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse syrehemmende legemidler (antacida) (se Tabell 3).

Effekten av dolutegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo hadde dolutegravir ingen innvirkning på midazolam, en CYP3A4-probe,. Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noe hovedenzym eller transportør slik som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (for mer informasjon se pkt. 5.2).

In vitro hemmer dolutegravir den renale organiske kationtransportør 2 (OCT2) og MATE-1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1). *In vivo* ble 10-14 % reduksjon i kreatininclearance (som er avhengig av OCT2 og MATE-1) observert hos pasienter. *In vivo* kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utkilles ved hjelp av OCT2 og/eller MATE-1 (f.eks. fampridin (også kjent som dalfampridin), metformin) (se Tabell 3).

In vitro hemmer dolutegravir de renale opptakstransportørene, organiske aniontransportører (OAT1) og OAT3. Basert på mangelen av effekt på *in vivo*-farmakokinetikken til OAT-substratet tenofovir, er

in vivo hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt undersøkt *in vivo*. Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler med utskillelse avhengig av OAT3.

Etablerte og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i Tabell 3.

Interaksjonstabell

Interaksjonene mellom dolutegravir og samtidig administrerte legemidler er listet opp i Tabell 3 (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven som “AUC”, maksimalkonsentrasjon observert som “C_{max}”, konsentrasjon ved slutten av doseringsintervallet som “C_τ”).

Tabell 3: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Hiv-1 Antivirale legemidler		
<i>Ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere</i>		
Etravirin uten boostret proteasehemmer	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Etravirin uten boostret proteasehemmer reduserte plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med etravirin uten boostret proteasehemmer. Hos pediatrike pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Dolutegravir bør ikke brukes sammen med etravirin uten samtidig administrering av atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir hos pasienter med resistens mot integrasehemmere (se lengre nede i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (tidligere kontroller) (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med efavirenz. Hos pediatrike pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative kombinasjoner som ikke inkluderer efavirenz vurderes (se pkt. 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, en lignende reduksjon av eksponeringen som med efavirenz er forventet pga. induksjon)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med nevirapin. Hos pediatrike pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative

		kombinasjoner som ikke inkluderer nevirapin vurderes (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Nukleosid reverstranskriptase-hemmer</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Proteasehemmere</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (tidligere kontroller) (hemming av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig. Tivicay bør ikke gis i høyere doser enn 30 mg to ganger daglig når gitt samtidig med atazanavir (se pkt. 5.2) grunnet manglede data.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hemming av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig. Tivicay bør ikke gis i høyere doser enn 30 mg to ganger daglig når gitt samtidig med atazanavir (se pkt. 5.2) grunnet manglede data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med tipranavir/ritonavir. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør denne kombinasjonen unngås (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig ved fravær av resistens mot integrasehemmere. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative kombinasjoner som ikke inkluderer fosamprenavir/ritonavir vurderes.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 %	Ingen dosejustering er nødvendig.

	$C_{24} \downarrow 6 \%$	
Andre antivirale legemidler		
Daklatasvir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 33 \%$ $C_{\max} \uparrow 29 \%$ $C\tau \uparrow 45 \%$ Daklatasvir $\leftrightarrow$	Daklatasvir forårsaket ingen klinisk relevant endring i plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Dolutegravir forårsaket ingen endring i plasmakonsentrasjonen av daklatasvir. Ingen dosejustering er nødvendig.
Andre legemidler		
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kjent som dalfampridin)	Fampridin $\uparrow$	Samtidig administrering av dolutegravir har potensiale til å forårsake anfall grunnet økt plasmakonsentrasjon av fampridin via hemming av OCT2-transportør; samtidig administrering har ikke blitt studert. Samtidig administrering av fampridin med dolutegravir er kontraindisert.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 49 \%$ $C_{\max} \downarrow 33 \%$ $C\tau \downarrow 73 \%$	Anbefalt dose til voksne dolutegravir bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med karbamazepin. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. For pasienter med resistens mot integrasehemmere bør, hvis mulig, alternativer til karbamazepin brukes.
Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir $\downarrow$ (Ikke undersøkt, nedgang forventet pga. induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med disse enzyminduktorene. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. For pasienter med resistens mot integrasehemmere bør, hvis mulig, andre alternative kombinasjoner som ikke inkluderer disse enzyminduktorene brukes.
<i>Azol-antimykotika</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ikke undersøkt)	Ingen dosejustering er nødvendig. Basert på data for andre CYP3A4-hemmere, er det ikke forventet en markert økning.
<i>Naturlegemidler</i>		
Johannesurt/Prikk-perikum	Dolutegravir $\downarrow$ (Ikke undersøkt, nedgang forventet pga. induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med Johannesurt/prikkperikum. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. For pasienter med resistens mot integrasehemmere bør, hvis mulig, andre alternative kombinasjoner som ikke inkluderer Johannesurt/prikkperikum brukes.
<i>Antacida og kosttilskudd</i>		
Magnesium/ aluminiumholdig antacida	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 74 \%$ $C_{\max} \downarrow 72 \%$ (Kompleks binding til polyvalente ioner)	Magnesium/ aluminiumholdig antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrering av dolutegravir (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).
Kalsiumtilskudd	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 39 \%$ $C_{\max} \downarrow 37 \%$ $C_{24} \downarrow 39 \%$	Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer bør tas godt adskilt i tid fra administrering av dolutegravir (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).

	(Kompleks binding til polyvalente ioner)	
Jerntilskudd	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	
<i>Kortikosterioder</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg én gang daglig: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg to ganger daglig: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nedsatt nyttefunksjon bør en dosejustering av metformin vurderes når gitt samtidig med dolutegravir, på grunn av økt risiko for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon grunnet økning i metformin konsentrasjonen (pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne bør gis to ganger daglig når gitt samtidig med rifampicin ved fravær av resistens mot integrasehemmere. Hos pediatriske pasienter bør den vektbaserte doseringen gis to ganger daglig. Ved resistens mot integrasehemmere bør denne kombinasjonen unngås (se pkt. 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Orale kontraseptiva</i>		
Etinyløstradiol (EØ) og norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EØ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 %	Dolutegravir hadde ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Ingen dosejustering av orale kontraseptiva er nødvendig ved samtidig bruk med dolutegravir.

	NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	
<i>Analgetika</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal få råd om den potensielle risikoen for nevrالرrørdefekter med dolutegravir (se nedenfor), inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med dolutegravir drøftes med pasienten.

Graviditet

Humane data fra en studie av fødselsutfall i Botswana viser en liten økning av nevrالرrørdefekter; 7 tilfeller av 3591 nedkomster (0,19 %; 95 % KI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre eksponert for regimer som inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning sammenlignet med 21 tilfeller av 19 361 nedkomster (0,11 %; 95 % KI 0,07 %, 0,17 %) for kvinner eksponert for regimer som ikke inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning.

Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levendefødsler (0,05-0,1 %). De fleste nevrالرrørdefekter oppstår i løpet av de 4 første ukene av embryoutvikling etter befruktning (ca. 6 uker etter siste menstruasjonsperiode). Hvis en graviditet bekreftes i første trimester under behandling med dolutegravir, skal fordeler og risikoer ved fortsatt behandling med dolutegravir sammenlignet med bytte til et annet antiretroviralt regime drøftes med pasienten, hvor det tas hensyn til gestasjonsalderen og den kritiske tidsperioden for utvikling av nevrالرrørdefekt.

Data som er analysert fra Antiretroviral Pregnancy Registry, tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser hos mer enn 600 kvinner som ble eksponert for dolutegravir under graviditeten, men er foreløpig utilstrekkelige for vurdering av risikoen for nevrالرrørdefekter.

I reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr ble det ikke identifisert noen negativ påvirkning på utvikling, inkludert nevrالرrørdefekt (se pkt. 5.3).

I mer enn 1000 utfall fra eksponering under andre og tredje trimester av graviditet ble det ikke sett økt risiko for toksisitet på foster/nyfødt. Dolutegravir skal bare brukes i andre og tredje trimester når den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Dolutegravir krysser over i placenta hos mennesker. Hos hiv-smittede gravide kvinner var median føtal navlestrengskonsentrasjon av dolutegravir omtrent 1,3 ganger høyere sammenlignet med mors perifere plasmakonsentrasjon.

Det er utilstrekkelig informasjon om effekten av dolutegravir hos nyfødte.

Amming

Dolutegravir blir skilt ut i små mengder i morsmelk hos mennesker (en median dolutegravir morsmelk til mors plasma ratio på 0,033 er vist). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte/spedbarn.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det er ingen data angående effekten av dolutegravir på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen effekt av dolutegravir på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at svimmelhet har blitt rapportert under behandling med dolutegravir. Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen for dolutegravir bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen, sett hos én pasient, var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4). De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene var kvalme (13 %), diaré (18 %) og hodepine (13 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er vurdert å være mulig relatert til dolutegravir er listet etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 4 Bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet (se pkt. 4.4)
	Mindre vanlige	Immunt reaktiveringssyndrom (se pkt. 4.4)**
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomnia
	Vanlige	Unormale drømmer
	Vanlige	Depresjon
	Vanlige	Angst
	Mindre vanlig	Panikkanfall
	Mindre vanlige	Selv mordstanker*, selvmordsforsøk* *spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen.
	Sjeldne	Fullført selvmord* *særlig hos pasienter med en tidligere depresjon eller psykisk lidelse
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Svært vanlige	Diaré
	Vanlige	Oppkast
	Vanlige	Flatulens
	Vanlige	Smerter i øvre del av mage
	Vanlige	Magesmerter
	Vanlige	Ubehag i mage
	Vanlige	Ubehag i mage
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet alanin aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat aminotransferase (ASAT)
	Mindre vanlige	Hepatitt
	Sjeldne	Akutt leversvikt, økt bilirubin***
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Vanlige	Pruritus
Muskel- og bindevevssykdommer	Mindre vanlige	Artralgi
	Mindre vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Utmattelse
Undersøkelser		
	Vanlige	Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), vektøkning

**ses nedenfor under Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

***i kombinasjon med økt transaminaser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endringer i laboratorieverdier

Økning i serumkreatinin forekom innen den første uken av behandling med dolutegravir og forble stabil i 48 uker. En gjennomsnittlig endring fra baseline på 9,96 mikromol/l ble sett etter 48 ukers behandling. Økningen i kreatinin var sammenlignbar for de forskjellige bakgrunnsregimene. Disse endringene er ikke antatt å være av klinisk relevans siden det ikke ble sett noen endring i glomerular filtrasjonshastighet.

Ko-infeksjon med hepatitt B eller C

I fase III-studier kunne pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og /eller C inkluderes hvis baseline leververdier ikke oversteg 5 ganger øvre normalverdi (ULN). Generelt var sikkerhetsprofilen hos pasienter ko-infisert med hepatitt B og/eller C omtrent den samme som hos pasienter uten ko-infeksjon med hepatitt B eller C, men forekomsten av unormale verdier for ASAT og ALAT var høyere i subgruppen med hepatitt B og/eller C i alle behandlingsgruppene. Økning i leververdier

forenlig med immunt reaktiveringssyndrom ble sett hos noen pasienter med ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C ved oppstarten av behandlingen med dolutegravir, særlig hos dem som fikk seponert behandlingen mot hepatitt B (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert, men det rapporterte tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Basert på tilgjengelig data fra de pågående P1093 (ING112578) og ODYSSEY (201296) studiene med 172 spedbarn, barn og ungdom (i alderen 4 uker og opp til under 18 år, og veier minst 3 kg) som fikk de anbefalte dosene med filmdrasjerte tabletter eller dispergerbare tabletter én gang daglig, ble det ikke sett noen annen type bivirkninger enn de som er sett i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

På nåværende tidspunkt er det begrenset erfaring med overdosering av dolutegravir.

Begrenset erfaring med høye enkeltdoser (opp til 250 mg hos friske frivillige) ga ingen spesifikke symptomer eller tegn utenom de som finnes i listen over bivirkninger.

Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen. Det finnes ingen spesifikk behandling for en overdose med dolutegravir. Hvis en overdose skulle forekomme, bør pasienten gis støttende behandling og nødvendig oppfølging. Siden dolutegravir er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at signifikante mengder kan fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AJ03

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet i cellekulturer

IC₅₀ for dolutegravir i forskjellige laboratoriestammer ved bruk av PBMC var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4 celler i området 0,7-2 nM. Liknende IC₅₀-verdier ble sett for kliniske isolater uten noen store forskjeller mellom subtypene; i et oppsett med 24 hiv-1-isolater av type A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gjennomsnittlige IC₅₀-verdien 0,2 nM (variasjonsbredde 0,02-2,14). Den gjennomsnittlige IC₅₀ for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde 0,09-0,61).

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale legemidler

Ingen antagonistiske effekter ble sett *in vitro* mellom dolutegravir og andre undersøkte antiretrovirale legemidler: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc og raltegravir. Det ble heller ikke sett antagonistisk effekt mellom dolutegravir og adefovir, og ribavirin hadde tilsynelatende ingen effekt på dolutegravirs aktivitet.

Effekt av humant serum

I 100 % humant serum, var den gjennomsnittlige proteinfoldendring 75 ganger høyere, noe som resulterer i proteinjustert IC₉₀ på 0,064 mikrog/ml.

Resistens

Resistens in vitro

Seriepassasje ble brukt for å undersøke utviklingen av resistens *in vitro*. Ved bruk av laboratoriestammen hiv-1 IIIB gjennom en passasje på 112 dager, oppsto de selekterte mutasjonene sakte, med substitusjoner i posisjonene S153Y og F, som resulterte i endret følsomhet (maksimalt 4 FC variasjonsbredde 2-4). Disse mutasjonene ble ikke selektert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir i de kliniske studiene. Ved bruk av NL432-stammen ble mutasjonene E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selektert. E92Q mutasjonene har blitt selektert hos pasienter som hadde allerede eksisterende resistens for raltegravir og som så ble behandlet med dolutegravir (listet som en sekundær mutasjon for dolutegravir).

I videre seleksjonsforsøk ved bruk av kliniske isolater av subtype B, ble mutasjonen R263K sett i alle 5 isolatene (etter 20 uker og fremover). For subtype C (n=2) og A/G (n=2) isolater ble integrasesubstitusjon R263K selektert i det ene isolatet og G118R i to isolater. R263K ble rapportert hos to ART-erfarne, INI-naive enkeltpasienter med subtypene B og C i det kliniske programmet, men uten effekter på følsomhet for dolutegravir *in vitro*. G118R senker følsomheten for dolutegravir i seterrettede mutanter (FC 10), men ble ikke funnet hos pasienter som fikk dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke *in vitro*-følsomheten for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/elvitegravir) blir lagt til disse primære mutasjonene i forsøk med seterrettede mutanter, er dolutegravir-følsomheten fremdeles uforandret (FC < 2 vs villtype-virus), unntatt ved Q148-mutasjoner, hvor FC på 5-10 eller høyere er sett med kombinasjoner med visse sekundære mutasjoner. Effekten av Q148-mutasjonene (H/R/K) ble også verifisert i passasjeeksperimenter med seterrettede mutanter. I en seriepassasje med NL432-stammen, startet med seterrettede mutanter inneholdende N155H eller E92Q, ble det ikke sett noen videre seleksjon for resistens (FC uforandret rundt 1). Ved start med mutanter inneholdende mutasjonen Q148H (FC 1), ble det derimot sett en rekke sekundære mutasjoner fulgt av en økning i FC til verdier > 10.

En klinisk relevant fenotypisk grenseverdi (FC vs villtype-virus) har ikke blitt fastlagt. Genotypisk resistens var en bedre prediktor for utfallet.

Sju hundre og fem raltegravirresistente isolater fra raltegravir-behandlede pasienter ble analysert for følsomhet for dolutegravir. Dolutegravir har en mindre enn eller lik 10 FC mot 94 % av de 705 kliniske isolatene.

Resistens in vivo

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTIer i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller mot NRTI-klassen (n=1118, oppfølging på 48-96 uker). Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + lamivudin i GEMINI-studiene til og med uke 144 (n = 716) ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller NRTI-klassen.

Hos pasienter med tidligere terapisivikt, men naive for integraseklassen (SAILING-studien), ble det observert integrasehemmer-substitusjon hos 4/354 pasienter (oppfølging 48 uker) behandlet med dolutegravir, som ble gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime (BR) valgt av utprøver. Av disse fire, hadde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitusjon, med maksimum FC på 0,92, og én person hadde allerede eksisterende integrasemutasjoner og er antatt å være behandlet med integrasehemmer tidligere eller infisert med integraseresistent virus. R263K-mutasjonen ble også selektert *in vitro* (se ovenfor).

Ved integraseklasse-resistens (VIKING-3 studien) ble følgende mutasjoner selektert hos 32 pasienter med protokolldefinert virologisk svikt (PDVF) etter Uke 24 og med parede genotyper (alle behandlet med dolutegravir 50 mg to ganger daglig + optimalisert bakgrunnsregime): 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), og N155H (n=1) og E157E/Q (n=1). Behandlingsrelatert integraseresistens oppsto typisk hos pasienter med Q148-mutasjon i anamnesen (baseline eller tidligere). I tillegg opplevde fem andre personer PDVF mellom uke 24 og 48, og 2 av disse 5 hadde behandlingsrelaterte mutasjoner. Behandlingsrelaterte mutasjoner eller blandinger av mutasjoner sett var L74I (n=1), N155H (n=2).

I VIKING-4 studien ble dolutegravir (pluss optimalisert bakgrunnsregime) gitt til 30 pasienter med primær genotypisk resistens mot integrasehemmere ved screening. Behandlingsrelaterte mutasjoner som ble observert, var i overensstemmelse med de sett i VIKING-3 studien.

Hos pediatrike pasienter med tidligere terapisivikt, men naive for integraseklassen, ble integrasehemmer-substitusjonen G118R observert hos 5/159 pasienter behandlet med dolutegravir, gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime valgt av utprøver. Av disse fem, hadde 4 deltakere ytterligere integraseassosierte substitusjoner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. For fire av de 5 deltakerne med relatert G118R var fenotypiske data tilgjengelig. Dolutegravir-FC (foldendring sammenlignet med villtypevirus) for disse fire deltakerne varierte fra 6 til 25-fold.

Effekter på/påvirkning av elektrokardiogram

Ingen relevante effekter ble sett på QTc-intervallet ved doser som var ca. 3 ganger høyere enn klinisk dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlede pasienter

Effekten av dolutegravir hos hiv-infiserte, behandlingsnaive personer er basert på analyser av 96-ukers data fra to randomiserte, internasjonale, dobbelt-blinde studier med aktiv kontroll, SPRING-2 (ING113086) og SINGLE (ING114467). Dette støttes av 96 ukers data fra en åpen, randomisert studie med aktiv kontroll FLAMINGO (ING114915) og i tillegg data fra den åpne delen av SINGLE til uke 144. Effekten av dolutegravir i kombinasjon med lamivudin hos voksne støttes av data fra uke 144 i to identiske 148-ukers randomiserte, multisenter, dobbeltblinde, non-inferiority-studier GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543).

I SPRING-2 ble 822 voksne randomisert til å få minst én dose av enten dolutegravir 50 mg én gang daglig eller raltegravir (RAL) 400 mg to ganger daglig, begge ble gitt sammen med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved baseline var median pasientalder 36 år, 14 % var kvinner, 15 % ikke-hvite, 11 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C og 2 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene.

I SINGLE ble 833 personer randomisert til å få minst én dose av enten dolutegravir 50 mg én gang daglig med en fastdosekombinasjon med abakavir-lamivudin (Dolutegravir + ABC/3TC) eller fastdosekombinasjon med efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Ved baseline var median pasientalder 35 år, 16 % var kvinner, 32 % ikke-hvite, 7 % hadde ko-infeksjon med hepatitt C og 4 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene.

Det primære endepunktet og andre resultat ved uke 48 (inkludert resultater for viktige kovariater ved baseline) for SPRING-2 og SINGLE er vist i tabell 5.

Tabell 5 Respons i SPRING-2 og SINGLE ved 48 uker (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg En gang daglig + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg To ganger daglig + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC En gang daglig N=414	EFV/TDF/FTC En gang daglig N=419
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Behandlingsforskjell*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % KI: 2,5 %, 12,3 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	8 %	5 %	6 %
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter kovariater ved baseline				
Baseline virusmengde (kopier/ml)				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Baseline CD4+ (celler/ mm³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 to < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
NRTI backbone				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	N/A	N/A
Kjønn				
Mann	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinne	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rase				
Hvit	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afrikansk- amerikansk/Afrikansk herkomst/Andre	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Alder (år)				
< 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 %)
Median endring i CD4 fra baseline	230	230	246‡	187‡
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer. † Inkluderer personer som endret BR til en ny klasse eller endret til BR som ikke var tillatt i henhold til protokollen eller pga. mangel på effekt før uke 48 (for SPRING-2), personer som avsluttet behandlingen før uke 48 pga. mangel på eller tap av effekt og personer som har ≥ 50 kopier innenfor 48 ukers-vinduet. ‡ Justert gjennomsnittlig behandlingsdifferanse var statistisk signifikant (p<0,001)				

Ved uke 48 var dolutegravir non-inferior sammenlignet med raltegravir i SPRING-2 studien, og i SINGLE-studien var dolutegravir + ABC/3TC bedre (superior) enn efavirenz/TDF/FTC ($p=0,003$), se tabell 5 ovenfor. I SINGLE var mediantiden til viral suppressjon kortere hos pasienter behandlet med dolutegravir (28 vs 84 dager, ($p<0,0001$), analysen var forhåndsbestemt og korrigert for multiplisitet).

Ved uke 96 var resultatene i samsvar med resultatene sett ved uke 48. I SPRING-2 var dolutegravir fremdeles non-inferior sammenlignet med raltegravir (viral suppressjon i 81 % vs 76 % av pasientene), og med en median endring i CD4-tall på henholdsvis 276 vs 264 celler/mm³. I SINGLE var dolutegravir + ABC/3TC fremdeles bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC (viral suppressjon i 80 % vs 72 %), behandlingsforskjell 8,0 % (2,3, 13,8), $p=0,006$, og med en justert gjennomsnittlig endring i CD4-tall på henholdsvis 325 vs 281 celler/mm³. Ved uke 144 i den åpne delen av SINGLE var virologisk suppressjon opprettholdt, dolutegravir + ABC/3TC-armen (71 %) var bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC-armen (63 %), behandlingsforskjell var 8,3 % (2,0, 14,6).

I FLAMINGO (ING114915), en åpenrandomisert studie med aktiv kontroll fikk 484 hiv-1-infiserte antiretroviral behandlingsnaive voksne en dose med enten dolutegravir 50 mg en gang daglig ($n=242$) eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg en gang daglig ($n=242$), begge administrert sammen med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved baseline var median pasientalder 34 år, 15 % var kvinner, 28 % ikke-hvite, 10 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C og 3 % var CDC-klasse C. Disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene. Virologisk suppressjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i dolutegravirgruppen (90 %) var bedre (superior) enn DRV/r gruppen (83 %) ved uke 48. Den justerte forskjellen i prosentandel og 95 % KI var 7,1 % (0,9, 13,2), $p=0,025$. Ved uke 96, var virologisk suppressjon i dolutegravirgruppen (80 %) bedre enn i DRV/r-gruppen (68 %), (justert behandlingsforskjell [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7, 20,2]).

I GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), to identiske 148-ukers randomiserte, dobbeltblinde studier, ble 1433 voksne hiv-1-infiserte personer som tidligere ikke hadde mottatt antiretroviral behandling randomisert til enten et to-komponentregime med dolutegravir 50 mg pluss lamivudin 300 mg en gang daglig eller til et tre-komponentregime med dolutegravir 50 mg en gang daglig med fast dose TDF/FTC. Deltakerne hadde et screeningsplasma hiv-1 RNA på 1000 kopier/ml til ≤ 500000 kopier/ml. Ved baseline var median pasientalder 33 år, 15% var kvinner, 31 % ikke-hvite, 6 % hadde samtidig hepatitt C-infeksjon og 9% hadde CDC-stadium 3. Omtrent en tredjedel av pasientene var smittet med en hiv-non-B-subtype; Disse egenskapene var like i begge behandlingsgruppene. Virologisk suppressjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i dolutegravir pluss lamivudin-gruppen var non-inferior i forhold til ved dolutegravir pluss TDF/FTC-gruppen etter 48 uker, som vist i tabell 6. Resultatene av den samlede analysen var på linje med resultatene i enkeltstudiene, hvor det primære endepunktet (forskjell i andel <50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA i uke 48 basert på Snapshot-algoritmen) ble oppfylt. Den justerte forskjellen var -2,6% (95% KI: -6,7; 1,5) for GEMINI-1 og -0,7% (95% KI: -4,3; 2,9) for GEMINI-2 med en forhåndsdefinert non-inferiority-margin på 10%.

Tabell 6 Respons (< 50 kopier/ml, snapshot) i GEMINI 1 + 2, samlede data ved uke 48.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Alle pasienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	justert diff -1,7 % (KI 95-4,4, 1,1) ^a	
Med BL hiv-1 RNA		
≤ 100 000 kopier/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopier/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Med CD4+		
≤ 200 c/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 c/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Med hiv-1 subtype		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)

Rebound opp til uke 48 ^b	6 (< 1)	4 (< 1)
Gjennomsnittlig endring i CD4-tall fra baseline ved uke 48, c/ mm ³	224	217
^a justert for BL stratifikasjonsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA (≤ 100 000 kopier/ml vs. > 100 000 kopier/ml) og CD4+ celletall (≤ 200 celler/mm ³ vs. > 200 celler/mm ³).		
^b Bekreftet plasma hiv-1 RNA-nivå til ≥200 kopier/ml etter tidligere bekreftet suppression til < 200 kopier/ml.		

Ved uke 96 og 144 i GEMINI-studien var den nedre grensen for 95 % kofidensintervall for den justerte behandlingsforskjellen mellom andelen personer med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (snapshot) større enn non-inferiority margin på -10 % for de individuelle studiene samt samlet analyse, se tabell 7.

Tabell 7 Virologisk utfall (snapshot algoritme) i GEMINI 1 + 2, samlede data ved uke 96 og 144

	GEMINI-1 og GEMINI-2 samlede data*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Uke 96		Uke 144	
Hiv-1 RNA <50 kopier/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Behandlingsforskjell[†] (95 % konfidens intervaller)	-3,4 % (-6,7, 0,0)		-1,8 % (-5,8, 2,1)	
Ikke virologisk respons	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Grunner</u>				
Data i vindu, ≥ 50 k/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Diskontinuert, manglende effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Diskontinuert, andre grunner, ≥ 50 k/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Endring i ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ikke virologisk data ved uke 96/uke 144 vindu	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Grunner</u>				
Diskontinuert studie grunnet bivirkning eller død	3 %	3 %	4 %	4 %
	8 %	5 %	11 %	9 %
Diskontinuert studie av andre grunner	3 %	1 %	3 %	3 %
Manglende oppfølging	3 %	2 %	4 %	3 %
Trakk samtykke	1 %	1 %	2 %	1 %
Protokollavvik	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Legens avgjørelse	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Manglende data i vindu, i studie				
DTG=Dolutegravir				
* Resultatene av de samlede analysene er i tråd med analysene i de indiduelle studiene.				
[†] Basert på CMH-stratifisert analyse justert for følgende stratifiseringsfaktorer ved baseline: Plasma hiv-1 RNA (≤ 100 000 k/ml vs. > 100 000 k/ml) og CD4+ celletall (≤ 200 celler/mm ³ vs. > 200 celler/mm ³).				
Samlede analyser er også stratifisert per studie. Vurdert med en non-inferiority margin på 10 %.				
N = Antall personer i hver behandlingsgruppe				

Gjennomsnittlig økning i antall CD4+ T-celler gjennom uke 144 var 302 celler/mm³ i dolutegravir pluss lamivudinarmen og 300 celler/mm³ i dolutegravir pluss tenofovir/emtricitabinarmen.

Behandlingsrelatert resistens hos tidligere ubehandlede pasienter som opplever behandlingssvikt
I løpet av 96 uker i SPRING-2 og FLAMINGO og 144 uker i SINGLE, ble det ikke sett noen tilfeller av primær behandlingsrelatert resistens for integrase- eller NRTI-klassen i dolutegravir armene. I komparator armene, ble det heller ikke sett behandlingsrelatert resistens hos pasienter behandlet med darunavir/r i FLAMINGO. I SPRING-2 sviktet behandlingen hos 4 pasienter i RAL-armen pga. viktige NRTI-mutasjoner og én med resistens mot raltegravir. I SINGLE sviktet seks pasienter i

EFV/TDF/FTC-armen pga. mutasjoner assosiert med NNRTI-resistens og én utviklet en viktig NRTI-mutasjon. I løpet av 144 uker i GEMINI-1 og GEMINI-2-studiene ble det ikke sett noen tilfeller av fremvoksende resistens mot integrase- eller NRTI-klassen i verken Dolutegravir + 3TC- eller komparator Dolutegravir + TDF/FTC-armene.

Pasienter som tidligere har opplevd behandlingssvikt, men ikke har vært eksponert for integraseklassen

I den internasjonale, dobbel-blinde multisenterstudien SAILING (ING111762), ble 719 hiv-1-infiserte antiretroviral (ART) behandlingserfarne voksne randomisert og fikk enten dolutegravir 50 mg én gang daglig eller raltegravir 400 mg to ganger daglig med utprøverbestemt bakgrunnsbehandling med opptil 2 legemidler (inkludert minst ett fullt aktivt legemiddel). Ved baseline var median pasientalder 43 år, 32 % var kvinner, 50 % ikke-hvite, 16 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C og 46 % var CDC-klasse C. Alle pasientene hadde resistens mot minst to ART-klasser og 49 % av personene hadde resistens mot minst 3 ART-klasser ved baseline.

Resultater ved uke 48 (inkludert resultater ved baseline for viktige kovariater) i SAILING er vist i tabell 8.

Tabell 8 Respons i SAILING ved 48 uker (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)

	Dolutegravir 50 mg En gang daglig + BR N=354§	RAL 400 mg To ganger daglig + BR N=361§
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	71 %	64 %
Justert behandlingsdifferanse‡	7,4 % (95 % KI: 0,7 %, 14,2 %)	
Ikke virologisk respons	20 %	28 %
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter kovariater ved baseline		
Baseline virusmengde (kopier/ml)		
≤ 50 000 kopier/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 kopier/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
Baseline CD4+ (celler/ mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 to < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 to < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (73 %)
Etter bakgrunnsregime		
Genotypisk følsomhetsscore* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotypisk følsomhetsscore* =2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Bruk av DRV i bakgrunnsregime		
Ingen DRV bruk	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
Bruk av DRV med primære PI mutasjoner	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
Bruk av DRV uten primære PI mutasjoner	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
Kjønn		
Mann	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Kvinne	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Rase		
Hvit	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afrikansk-Amerikansk/Afrikansk herkomst/Andre	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Alder (år)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Hiv-undertyper		
B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Andre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Gjennomsnittlig økning i CD4+ T-celler (celler/mm ³)	162	153
‡ Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer.		
§ 4 personer ble tatt ut av effektanalysen pga dataintegritet på ett av studiesentrene.		
* Genotypisk følsomhetsscore (GSS) ble definert som det samlede antall ARTer i BR som en persons virusisolat viste følsomhet for ved baseline basert på genotypiske resistenstester.		
†Andre undertyper inkluderte: Kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alle andre < 10.		

I SAILING-studien var virologisk suppresjon (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) i Tivicay-armen (71 %) statistisk bedre enn i raltegravir-armen (64 %) ved uke 48 (p=0,03).

Statistisk færre personer opplevde terapivikt pga. behandlingsrelatert integraseresistens ved bruk av Tivicay (4/354, 1 %) enn ved bruk av raltegravir (17/361, 5 %) (p=0,003) (se avsnitt ”Resistens in vivo” ovenfor for detaljer).

Pasienter som tidligere har opplevd behandlingssvikt under behandling med en integrasehemmer (og integraseklasse-resistens)

I den åpne, enkel-armede multisenterstudien VIKING-3 (ING112574) fikk hiv-1-infiserte, ART-behandlingserfarne voksne med virologisk svikt og nåværende eller tidligere tegn på raltegravir- og/eller elvitegravir-resistens Tivicay 50 mg to ganger daglig sammen med eksisterende sviktende bakgrunnsbehandling i 7 dager men med optimalisert bakgrunns-ART fra dag 8. I studien ble det inkludert 183 pasienter, 133 med INI-resistens ved screening og 50 som bare har hatt tegn på resistens på et tidligere tidspunkt (ikke ved screening).

Raltegravir/elvitegravir var en del av det eksisterende sviktende regimet for 98/183 pasienter (del av tidligere sviktende behandling hos de andre). Ved baseline var median pasientalder 48 år, 23 % var kvinner, 29 % ikke-hvite og 20 % hadde ko-infeksjon med hepatitt B og/eller C. Median baseline CD4+ var 140 celler/mm³, median varighet av tidligere ART var 14 år, og 56 % var CDC-klasse C. Personer som viste resistens mot flere ART-klasser ved baseline: 79 % hadde ≥ 2 NRTI, 75 % ≥ 1 NNRTI og 71 % ≥ 2 PI store mutasjoner; 62 % hadde non-R5-virus.

Gjennomsnittlig endring fra baseline i hiv-RNA ved dag 8 (primært endepunkt) var $-1,4\log_{10}$ kopier/ml (95 % KI $-1,3 - -1,5\log_{10}$, $p < 0,001$). Responsen var assosiert med baseline INI-mutasjoner som vist i Tabell 9.

Tabell 9 Virologisk respons (dag 8) etter 7 dager med funksjonell monoterapi, hos pasienter med RAL/EVG som en del av den nåværende sviktende behandlingen, VIKING 3

Baseline parametre	Dolutegravir 50 mg to ganger daglig N=88*		
	n	Gjennomsnittlig (SD) Plasma hiv-1-RNA $\log_{10}$ kopier/ml	Median
Integrasemutasjonsgrupper ved baseline med aktiv RAL/EVG			
Primær mutasjon annen enn Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 sekundær mutasjon ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 sekundære mutasjoner ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
* Av 98 med RAL/EVG som en del av nåværende sviktende behandlingsregime, hadde 88 detekterbar primære INI-mutasjoner ved Baseline og Dag 8 plasma hiv-1 RNA resultater for evaluering			
^a Inkludert primære IN-resistens-mutasjoner N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hos pasienter uten primærmutasjon oppdaget ved baseline (N=60) (dvs. RAL/EVG ikke del av eksisterende sviktende behandlingsregime), var det en $1,63 \log_{10}$ reduksjon i virusmengde ved dag 8.

Etter den funksjonelle monoterapifasen, hadde personene mulighet for å optimalisere bakgrunnsbehandlingen hvis mulig. Den samlede responsen på 69 % (126/183) etter 24 ukers behandling, ble generelt opprettholdt etter 48 uker med 166/183 (63 %) av pasientene med hiv-1 RNA < 50 celler/ml (ITT-E Snapshot algoritme). Når pasienter som avsluttet dolutegravir-behandlingen av årsaker som ikke var relatert til sviktende effekt, eller som hadde store protokollavvik (feil dolutegravir-dosering, bruk av forbudte legemidler) kalt Virological Outcome (VO) populasjonen ble utelatt fra analysen, var de korresponderende responsratene 75 % (120/161, uke 24) og 69 % (111/160, uke 48).

Responsen var lavere når Q148-mutasjonen var til stede ved baseline, og spesielt i nærvær av ≥ 2 sekundære mutasjoner, Tabell 10. Den totale følsomhetsscoren (OSS) for den optimaliserte bakgrunnsbehandlingen var ikke assosiert med uke 24-respons eller med uke 48 respons.

Tabell 10 Respons i forhold til baseline resistens, VIKING-3, VO Populasjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, Snapshot algoritme)

	Uke 24 (N=161)					Uke 48 (N=160)
Integrasemutasjonsgrupper	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS > 2	Total	Total
Ingen primær IN mutasjon ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primær mutasjon annen enn Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundær mutasjon ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥2 sekundære mutasjoner ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Kun tidligere eller fenotypiske tegn på INI-resistens.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: kombinert genotypisk og fenotypisk resistens (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Median endring i antall CD4+ T-celler i forhold til baseline i VIKING-3 basert på observerte data var 61 celler/mm³ ved uke 24 og 110 celler/mm³ ved uke 48.

I den dobbelblinde, placebokontrollerte VIKING-4 studien (ING116529) ble 30 hiv-1 infiserte, ART-behandlingserfarne voksne med primær genotypisk resistens mot INIer ved screening randomisert til å få enten dolutegravir 50 mg to ganger daglig eller placebo sammen med gjeldende sviktende behandlingsregime i 7 dager etterfulgt av en åpen fase hvor alle personene fikk dolutegravir. Ved baseline var median alder på pasientene 49 år, 20 % var kvinner, 58 % ikke hvite og 23 % hadde koinfeksjon med hepatitt B og/eller C. Median baseline CD4+ var 160 celler/mm³, median varighet av tidligere ART bruk var 13 år, og 63 % var CDC klasse C. Pasientene hadde multippel klasse ART resistens ved baseline: 80 % hadde ≥2 NRTI, 73 % ≥1 NNRTI, og 67 % ≥2 PI hoved mutasjoner; 83 % hadde non-R5 virus. Seksten av 30 pasienter (53 %) hadde Q148 virus ved baseline. Det primære endepunktet ved dag 8 viste at dolutegravir 50 mg to ganger daglig var bedre enn placebo, med en justert gjennomsnittsbehandlingsforskjell for endring fra baseline for plasma hiv-1 RNA på -1.2 log₁₀ kopier/ml (95 % KI -1,5 - -0,8 log₁₀ kopier/ml, p<0,001). Dag 8 responsen i denne placebo-kontrollerte studien var helt på linje med den som ble sett i VIKING-3 (ikke placebo kontrollert), inkludert integraseresistens kategorier ved baseline. Ved uke 48 hadde 12/30 (40 %) pasienter hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (ITT-E, Snapshot algoritme).

I en kombinasjonsanalyse av VIKING-3 og VIKING-4 (n=186, VO populasjon), var andelen pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 126/186 (68 %). Andelen pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml var 96/126 (76 %) for de uten Q148 mutasjoner, 22/41 (54 %) for Q148+1 og 5/19 (26 %) for Q148+≥2 sekundære mutasjoner.

Pediatrisk populasjon

I en pågående fase I/II 48-ukers, multisenter, open-label studie (P1093/ING112578) ble de farmakokinetiske parametrene, sikkerhet, tolerabilitet og effekt etter daglig dosering med dolutegravir evaluert i kombinasjonsbehandling hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år, hvor flesteparten hadde behandlingserfaring.

Effektresultatene (Tabell 11) inkluderer deltakere som fikk de anbefalte daglig dosene av enten dispergerbare tabletter eller filmdrasjerte tabletter.

Tabell 11 Antiviral og immunologisk aktivitet frem til uke 24 og uke 48 hos pediatriske pasienter

	Uke 24 N=75		Uke 48 N=66	
	n/N	% (95 % KI)	n/N	% (95 % KI)
Andel av deltakere med hiv-RNA < 50 kopier/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1 - 67,5)	43/66	65,2 (52,4 – 76,5)
Andel av deltakere med hiv-RNA < 400 kopier/ml ^b	62/75	82,7 (72,2 - 90,4)	53/66	80,3 (68,7 – 89,1)
	Median (n)	(Q1, Q3)	Median (n)	(Q1, Q3)
Endring fra baseline i antall CD4+-celler (celler/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Endring fra baseline i prosent CD4+	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3 = henholdsvis første og tredje kvartil.				
^a Resultater på < 200 kopier/ml fra hiv-1-RNA-testing med en nedre deteksjonsgrense (LLOD) på 200 kopier/ml ble sensorert til > 50 kopier/ml i denne analysen				
^b Snapshot-algoritme ble bruk i analysene				

Hos deltakere som opplevde virologisk svikt, ervervet 5/36 integrasehemmer-substitusjon G118R. Av disse fem, hadde 4 deltakere ytterligere integraseassosierte substitusjoner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. For fire av de 5 deltakerne med relatert G118R var fenotypiske data tilgjengelig. Dolutegravir-FC (foldendring sammenlignet med villtypevirus) for disse fire deltakerne varierte fra 6 til 25-fold.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tivicay hos pediatriske pasienter i alderen 4 uker til under 6 år med hiv-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Det foreligger ingen data om bruk av dolutegravir pluss lamivudin som to-komponentregime hos barn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dolutegravir er den samme hos friske og hiv-infiserte personer. Variabiliteten i FK for dolutegravir er lav til moderat. I fase I-studier med friske frivillige varierte CV_b % for AUC og C_{max} mellom deltagerene fra ~20 til 40 % og C_τ fra 30 til 65 % på tvers av studiene. FK-parameterene for dolutegravir varierte mer mellom hiv-infiserte personer enn mellom friske frivillige personer. Variasjonen innen individet (CV_w%) er lavere enn variasjonen mellom individer.

Dispergerbare tabletter og filmdrasjerte tabletter har ikke samme biotilgjengelighet. Den relative biotilgjengeligheten til dispergerbare tabletter er omtrent 1,6 ganger høyere enn for filmdrasjerte tabletter. Det vil si at en 30 mg dose med dolutegravir administrert som seks 5 mg dispergerbare tabletter vil ha eksponering tilsvarende en 50 mg dose med dolutegravir administrert som filmdrasjert(e) tablett(er). Likeledes vil en 25 mg dose med dolutegravir administrert som fem 5 mg dispergerbare tabletter gi eksponering tilsvarende en 40 mg dose med dolutegravir administrert som fire 10 mg filmdrasjerte tabletter.

Absorpsjon

Dolutegravir absorberes raskt etter oral administrering, med median T_{max} på 1 til 3 timer etter dosering for filmdrasjerte tabletter eller dispergerbar tablett formuleringer.

Mat øker graden og reduserer hastigheten av absorpsjonen av dolutegravir. Biotilgjengeligheten av dolutegravir avhenger av måltidets innhold: for filmdrasjerte tabletter økte måltider med lavt, moderat og høyt fettinnhold dolutegravir AUC_(0-∞) med henholdsvis 33 %, 41 % og 66 %, økte C_{max} med 46 %, 52 % og 67 %, forlenget T_{max} til 3, 4 og 5 timer fra 2 timer ved faste. Disse økningene kan være klinisk relevante sammen med visse typer integraseklasse-resistens. Derfor anbefales det at pasienter infisert med hiv med resistens mot integraseklassen, tar Tivicay sammen med mat (se pkt. 4.2). Det er

ikke utført formelle studier på effekt av matinntak for dispergerbare tabletter. Det er imidlertid, basert på tilgjengelige data, ikke forventet en større effekt av matinntak for dispergerbare tabletter sammenlignet med filmdrasjerte tabletter.

Den absolutte biotilgjengeligheten til dolutegravir har ikke blitt fastslått.

Distribusjon

Dolutegravir er sterkt bundet (> 99 %) til humant plasmaprotein basert på *in vitro*-data. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 17 til 20 liter hos hiv-infiserte pasienter, basert på populasjons-farmakokinetiske analyser. Bindingen av dolutegravir til plasmaproteiner er uavhengig av dolutegravirkonsentrasjonen. Forholdet mellom den samlede konsentrasjonen av legemiddelrelatert radioaktivitet i fullblod og plasma lå i gjennomsnitt fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal binding av radioaktivitet til blodcellekomponenter. Den frie fraksjonen av dolutegravir i plasma øker ved lavt nivå av serumalbumin (< 35 g/l), som ses hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon.

Dolutegravir finnes i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir pluss abakavir/lamivudin, var gjennomsnittlig dolutegravirkonsentrasjon i CSF 18 ng/ml (sammenlignbart med ubundet plasmakonsentrasjon og over IC50).

Dolutegravir finnes i genitaltraktus hos menn og kvinner. AUC i cervikovaginalvæske, cervikalt vev og vaginalt vev var 6-10 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 % og 17 % i rektalt vev av tilsvarende verdier for plasma ved steady state.

Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært gjennom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponenten i plasma, renal utskillelse av uomdannet aktiv substans er lav (< 1 % av dosen). Femtitte prosent av total oral dose skilles uforandret ut i feces. Det er ukjent om alt eller deler av dette er uabsorbert aktiv substans eller biliær utskillelse av det glukuroniderte konjugatet som kan brytes videre ned og danne modersubstansen i tarmlumen. Trettito prosent av den totale orale dosen utskilles i urinen, enten som glukuronid av dolutegravir (18,9% av total dose), N-dealkylert metabolitt (3,6 % av total dose) og en metabolitt dannet ved oksidasjon av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

Legemiddelinteraksjoner

In vitro viste dolutegravir ingen direkte eller svak hemming (IC₅₀ > 50 mikrom) av cytokrom P₄₅₀-enzymene (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transportørene Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. *In vitro* induserte dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Basert på disse dataene er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for hovedenzymene eller transportørene (se pkt. 4.5).

In vitro, var ikke dolutegravir et substrat for humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

Eliminasjon

Terminal halveringstid for dolutegravir er ~14 timer. Den tilsynelatende orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/time hos hiv-infiserte pasienter basert på en farmakokinetisk analyse av populasjonen.

Linearitet/ikke-linearitet

Den lineære farmakokinetikken til dolutegravir avhenger av dose og formulering. Etter oral administrering av filmdrasjerte tablettformuleringer, viste dolutegravir generelt ikke-lineær farmakokinetikk med mindre enn dose-proporsjonal økning i plasmaeksposering fra 2 til 100 mg.

Likevel synes økningen i dolutegravireksponering å være dose-proporsjonal fra 25 mg til 50 mg for den filmdrasjerte tablettformuleringen. Med 50 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig, var eksponeringen i løpet av 24 timer ca. fordoblet sammenlignet med 50 mg filmdrasjert tablett én gang daglig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en randomisert dosebestemmende studie viste hiv-1-infiserte personer behandlet med dolutegravir monoterapi (ING111521) rask og dose-avhengig antiviral aktivitet, med gjennomsnittlig nedgang i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 for 50 mg-dosen. Den antivirale responsen holdt seg i 3-4 dager etter siste dose i gruppen som fikk 50 mg filmdrasjert tablett.

PK/PD modellering ved bruk av sammenslåtte data fra kliniske studier med integrase resistente pasienter tyder på at en økning i dosen fra 50 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig til 100 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig kan øke effekten av dolutegravir hos pasienter med integraseresistens og begrensede behandlings alternativer på grunn av fremskreden multippel klasse resistens. Andelen pasienter som responderte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 24 ble anslått å øke rundt 4-18 % hos pasienter med Q148 + ≥ 2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Selv om disse simulerte resultatene ikke har blitt bekreftet i kliniske studier, kan den høye dosen vurderes ved tilstedeværelse av Q148 + ≥ 2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I hos pasienter med totalt sett begrensede behandlings alternativer på grunn av fremskreden multippel klasse resistens. Det finnes ingen kliniske data for sikkerhet eller effekt av dosen 100 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig. Samtidig behandling med atazanavir gir en markert økning i eksponeringen for dolutegravir og skal ikke brukes i kombinasjon med denne høye dosen, siden sikkerhet med hensyn til den økede dolutegravir eksponeringen ikke er fastslått.

Spesielle pasientpopulasjoner

Barn

Farmakokinetikken til dolutegravir gitt en gang daglig som dispergerbare og filmdrasjerte tabletter hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år ble evaluert i to pågående studier (P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Steady state simulert plasmaeksponering ved vektbanddoser en gang daglig er oppsummert i Tabell 12.

Tabell 12 Sammendrag av simulerte Dolutegravir PK-parametere ved vektbånddoser én gang daglig hos pediatriske hiv -1-infiserte pasienter

Vektbånd (kg)	Dolutegravir-doserings-form ^a	Dose én gang daglig (mg)	PK-parameter Geometrisk gjennomsnitt (90 % KI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
3 til < 6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
6 til < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
6 til < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
10 til < 14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3340)
14 til < 20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4260)
20 til < 25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
25 to < 30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 to < 35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
Mål: geometrisk gjennomsnitt				46 (37–134)	995 (697–2260)
DT = dispergerbar tablett FCT = filmdrasjert tablett d. Biotilgjengeligheten til Dolutegravir DT er ~1,6 ganger Dolutegravir FCT. e. < 6 måneder gammel f. ≥ 6 måneder gammel					

Steady state simulert plasmaeksposering ved alternative doser av vektbånd to ganger daglig er oppsummert i tabell 13. I motsetning til dosering én gang daglig, er ikke simulerte data for alternativ dosering to ganger daglig bekreftet i kliniske studier.

Tabell 13 Sammendrag av simulerte Dolutegravir PK parameter ved alternative vektbånddoser to ganger daglig hos pediatriske hiv-1 infiserte pasienter

Vektband (kg)	Dolutegravir doseringsform ^a	Dose to ganger daglig (mg)	PK-parameter Geometrisk gjennomsnitt (90 % KI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg*h/ml)	C _{12h} (ng/ml)
6 til < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 til < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 til < 14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 til < 20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 til < 25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 til < 30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 til < 35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥ 35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)
DT=dispergerbar tablett FCT=filmbrasjert tablett a. Biotilgjengeligheten til dolutegravir DT er ~1,6 ganger dolutegravir FCT. b. < 6 måneder gammel c. ≥ 6 måneder gammel					

Eldre

Populasjonsanalyse av farmakokinetikken til dolutegravir på bakgrunn av data fra hiv-1-infiserte voksne viste at det ikke er sett noen klinisk relevant effekt av alder med hensyn til eksponering for dolutegravir.

Farmakokinetiske data for dolutegravir hos personer > 65 år er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av uendret virkestoff er en mindre viktig elimineringsvei for dolutegravir. I en farmakokinetikkstudie med en enkelt 50 mg dose med dolutegravir filmdrasjerte tabletter ble personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sammenlignet med friske frivillige kontrollpersoner. Eksponeringen for dolutegravir ble redusert med ca. 40 % hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Mekanismen bak denne reduksjonen er ukjent. Ingen dosejusteringer er ansett nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tivicay har ikke blitt undersøkt hos dialysepasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Dolutegravir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i lever. En enkelt 50 mg dose med dolutegravir filmdrasjerte tabletter ble gitt til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og til 8 friske frivillige kontrollpersoner for sammenligning. Selv om den totale dolutegravirkonsentrasjonen i plasma var lik, ble det sett 1,5 til 2 ganger økning i eksponering for ubundet dolutegravir hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Ingen dosejusteringer er ansett nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til Tivicay har ikke blitt undersøkt.

Polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer

Det finnes ingen evidens for at vanlig polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer fører til en endring av farmakokinetikken til dolutegravir som er av klinisk betydning. I en metaanalyse av farmakogenomiske prøver samlet inn i kliniske studier med friske frivillige, hadde personer med UGT1A1 (n=7) genotyper med dårlig dolutegravirmetabolisme 32 % lavere clearance av dolutegravir og 46 % høyere AUC enn personer med genotyper assosiert med normal metabolisme via UGT1A1 (n=41).

Kjønn

En populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn i forhold til eksponeringen for dolutegravir.

Rase

En populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier viste ingen klinisk relevant effekt av rase i forhold til eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken til dolutegravir etter en enkeltdose administrert oralt til japanske personer tilsvarte observerte parametere hos vestlige (amerikanske) personer.

Ko-infeksjon med hepatitt B eller C

En farmakokinetikk populasjonsanalyse indikerte at ko-infeksjon med hepatitt C-virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Det er begrensede data for personer med ko-infeksjon med hepatitt B.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester i bakterier og dyrkede celler fra pattedyr og i et *in vivo* mikronukleusassay med gnagere. Dolutegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier av mus og rotter.

Dolutegravir påvirket ikke fertilitet hos hann- eller hunn-rotter med doser opptil 1000 mg/kg/dag, den høyeste dosen undersøkt (24 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC).

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr er det vist at dolutegravir krysser placenta.

Oral administrering av dolutegravir til drektige rotter med doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 17 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (27 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC). Hos rotter i pre/postnatal

utviklingsstudie, ble redusert kroppsvekt hos utviklede avkom observert under amming ved en toksisk dose ved fødsel (ca. 27 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt human dose).

Oral administrering av dolutegravir til drektige kaniner med doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 18 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (0,40 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC). Hos kaniner ble det sett toksisk effekt på mordyret (nedsatt matinntak, lite/ingen fæces/urin, nedsatt økning i kroppsvekt) ved 1000 mg/kg (0,40 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg to ganger daglig basert på AUC).

I en toksisitetstudie hos unge rotter, resulterte avvenning av dolutegravir på 75 mg/kg/dag i to dødsfall. Etter avvenningsperioden ble gjennomsnittlig vektøkning redusert hos denne gruppen og nedgangen fortsatte gjennom hele studiet hos hunndyr etter avvenningsperioden. Den systemiske eksponeringen for dolutegravir ved denne dosen (basert på AUC) var ~ 17 til 20 ganger høyere enn hos mennesker ved anbefalt pediatrik eksponering. Det var ingen nye identifiserte målorganer hos unge sammenlignet med voksne. Ved NOAEL-dosen på 2 mg/kg/dag var AUC-verdiene hos unge rotter på dag 13 post-partum ~ 3 til 6 ganger høyere enn hos pediatriske pasienter som veier 3 til < 10 kg (i alderen 4 uker til > 6 måneder).

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser med dolutegravir har blitt undersøkt i en toksisitetstudie med rotter med gjentatt oral dosering (opptil 26 uker) og hos aper (opptil 38 uker). Den primære effekten av dolutegravir var gastrointestinal intoleranse og irritasjon hos rotter og aper ved doser som, basert på AUC, ga systemisk eksponering på henholdsvis ca. 21 og 0,82 ganger den humane kliniske eksponering. Fordi gastrointestinal (GI) intoleranse er antatt å være forårsaket av lokal virkning av virkestoffet, er mg/kg eller mg/m² passende metriske målinger for å bestemme sikkerheten for denne typen toksisitet. GI intoleranse hos aper forekom ved 15 ganger ekvivalent human mg/kg dose (basert på et menneske som veier 50 kg), og 5 ganger ekvivalent human mg/m² dose to ganger daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjernen

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
Natriumstivelseglykolat
Kolloidalt silisiumdioksid og mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Natriumstearyl fumarat
Kalsiumsulfatdihydrat
Sukralose
Jordbærfløtesmak

Filmdrasjering

Titandioksid (E 171)
Hypromellose
Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE (high density polyethylene) bokser lukket med barnesikret skrulokk av polypropylen, med en polyetylenbelagt induksjonsforsegling. Boksene inneholder 60 dispergerbare tabletter og et tørkemiddel.

En doseringskopp og en oral sprøyte, begge laget av polypropylen med målemerker, leveres i pakningen. Sprøytestempelet er laget av HDPE.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Utførlige instruksjoner for dispergering av tablettene finnes i pakningsvedlegget (se trinnvis bruksanvisning).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/892/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2014

Date for siste fornyelse: 21. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Filmdrasjerte tabletter:

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

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen.

5 mg dispergerbare tabletter:

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

Det trykkede pakningsvedlegget må angi navn og adresse på produsenten som er ansvarlig for det enkelte partiet.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG 10 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 10 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 10 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tivicay 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 10 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 10 mg tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 10 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG 25 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 25 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 25 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tivicay 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 25 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 25 mg tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 25 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006'

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG 50 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 50 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tivicay 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 50 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 50 mg tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG 5 mg tabletter, dispergerbare****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 5 mg dispergerbare tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder dolutegravimatrium tilsvarende 5 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 dispergerbare tabletter

Denne pakningen inneholder en doseringskopp og en oral sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/892/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tivicay 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 5 mg tabletter, dispergerbare****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 5 mg dispergerbare tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder dolutegravimatrium tilsvarende 5 mg dolutegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.
Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/892/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tivicay 10 mg filmdrasjerte tabletter
Tivicay 25 mg filmdrasjerte tabletter
Tivicay 50 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten) begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten). Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tivicay er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tivicay
3. Hvordan du bruker Tivicay
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tivicay
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tivicay er og hva det brukes mot

Tivicay inneholder virkestoffet dolutegravir. Dolutegravir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere (INI-er)*.

Tivicay brukes til å behandle **hiv-infeksjon (infeksjon med humant immunsvikt-virus)** hos voksne, ungdom og barn i alderen 6 år og eldre, og som veier minst 14 kg.

Tivicay kurerer ikke hiv-infeksjonen. Den reduserer mengden hiv-virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Som et resultat av det øker behandlingen også antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle pasienter responderer på behandling med Tivicay på samme måte. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

Tivicay brukes alltid sammen med andre antiretrovirale legemidler (*kombinasjonsbehandling*). For å kontrollere din hiv-infeksjon og hindre at sykdommen forverres, må du fortsette å ta alle dine legemidler med mindre legen din ber deg slutte å ta noen.

2. Hva du må vite før du bruker Tivicay

Bruk ikke Tivicay:

- dersom du (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten) er **allergisk** overfor dolutegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
 - dersom du (eller barnet ditt) bruker et annet legemiddel kalt fampridin (også kjent som dalfampridin; til behandling av multipel sklerose).
- Snakk med lege dersom du tror noe av dette gjelder deg (eller barnet ditt).

Advarsler og forsiktighetsregler

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner og betennelse
- leddsmarter, stivhet eller skjelettproblemer

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten) tar Tivicay.

→ **Les informasjonen i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år, eller som veier mindre enn 14 kg eller har hiv-infeksjon med resistens mot andre legemidler som ligner Tivicay. Bruk av Tivicay filmdrasjerte tabletter hos barn under 6 år eller som veier mindre enn 14 kg har ikke blitt undersøkt enda.

Barn må gå til **planlagte legetimer** (se «Bruk hos barn og ungdom» i avsnitt 3 for mer informasjon).

Andre legemidler og Tivicay

Snakk med lege dersom du (eller barnet ditt) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Tivicay sammen med følgende legemiddel:

- fampridin (også kjent som dalfampridin), til behandling av **multippel sklerose**.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Tivicay virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Tivicay kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

Snakk med legen din hvis du (eller barnet ditt) bruker noen av legemidlene på følgende liste:

- metformin, til å behandle **diabetes**
- legemidler kalt **antacida (syrenøytraliserende)**, til å behandle **fordøyelsesvansker** eller **halsbrann**. **Ikke bruk et antacidum** de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Tivicay (se også avsnitt 3).
- kalsiumtilskudd, jerntilskudd og multivitaminer. **Ikke bruk kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer** de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Tivicay (se også avsnitt 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til å behandle **hiv-infeksjon**
- rifampicin, til å behandle tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfeksjoner**
- fenytoin og fenobarbital, til å behandle **epilepsi**
- okskarbazepin og karbamazepin, til å behandle **epilepsi** eller **bipolar lidelse**
- **johannesurt** (prikkperikum), et naturlegemiddel til å behandle **depresjon**

→ **Fortell det til lege eller apotek** hvis du (eller barnet ditt) bruker noen av disse legemidlene. Legen din kan beslutte at du må justere dosen eller at du trenger ekstra undersøkelser.

Graviditet

Dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

→ **Snakk med lege** om risikoer og fordeler ved å ta Tivicay.

Bruk av Tivicay ved unnfangelse eller i løpet av de seks første ukene av graviditeten, kan øke risikoen for en type fødselsdefekt kalt nevralrørsdefekt, som for eksempel spina bifida (manglende sammenvoksing av ryggstølen).

Hvis du kan bli gravid mens du får Tivicay:

→ **Snakk med legen din** og drøft om det er behov for prevensjon, slik som kondom eller p-piller.

Hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen vil

gå gjennom behandlingen. Ikke slutt å ta Tivicay uten å snakke med legen din. Det kan skade deg og ditt ufødte barn.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

En liten mengde av innholdsstoffet i Tivicay kan skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel av Tivicay og du kan få andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

→ **Ikke kjør bil eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at du er upåvirket.

Tivicay inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Tivicay

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den vanlige dosen er 50 mg **én gang daglig.**
- Hvis du bruker visse **andre legemidler**, er dosen 50 mg **to ganger daglig.**
- **Til behandling av hiv som er resistent** overfor andre legemidler som ligner Tivicay, er vanlig dose Tivicay 50 mg **to ganger daglig.**

Legen vil avgjøre hva som er riktig dose Tivicay for deg.

Svelg tabletten(e) med væske.

Tivicay kan tas **med eller uten mat**. Når Tivicay tas to ganger daglig, kan det hende at legen din anbefaler at du tar den med mat.

Tivicay er også tilgjengelig som **dispergerbare tabletter**. Filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ikke det samme, og man må derfor **ikke veksle** mellom filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter uten først å snakke med legen.

Bruk hos barn og ungdom

- **Barns dosering** med Tivicay må justeres etter hvert som de blir eldre eller går opp i vekt.
→ Det er derfor viktig at barn **går til planlagte legetimer.**
- Barn og ungdom som veier mer enn 20 kg, kan ta 50 mg voksen dose én gang daglig eller 25 mg to ganger daglig. Legen din vil bestemme hvordan Tivicay skal gis.
- For barn i alderen 6 til 12 år vil legen bestemme riktig dose Tivicay, avhengig av barnets vekt.
- For å redusere risikoen for kvelning må barn **ikke svelge mer enn én tablett om gangen.**
- Tivicay skal **ikke** brukes av barn eller ungdom med **hiv-infeksjon som er resistent** mot andre legemidler som ligner Tivicay.

Syrenøytraliserende legemidler (antacida)

Syrenøytraliserende legemidler til behandling av **fordøyelsesproblemer** og **halsbrann**, kan forhindre at Tivicay blir tatt opp i kroppen og gjøre det mindre effektivt.

Ikke ta syrenøytraliserende legemidler de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Tivicay.

Andre syredempende legemidler, som ranitidin og omeprazol, kan tas samtidig med Tivicay.

→ Snakk med lege om råd ved bruk av syredempende legemidler sammen med Tivicay.

Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer

Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer kan forhindre at Tivicay blir tatt opp i kroppen og gjøre det mindre effektivt.

Ikke ta kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Tivicay.

→ Snakk med lege om råd ved bruk av kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer sammen med Tivicay.

Dersom du tar for mye av Tivicay

Dersom du (eller barnet ditt) har tatt for mange Tivicay-tabletter, **kontakt legen din eller apotek for råd**. Vis dem Tivicay-pakningen hvis mulig.

Dersom du har glemt å ta Tivicay

Dersom du (eller barnet ditt) har glemt å ta en dose, må du ta den så fort du husker det. Men hvis du skal ta din neste dose innen 4 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste til vanlig tid. Deretter fortsetter du behandlingen som før.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Ikke avbryt behandlingen med Tivicay uten i samråd med lege

Ta Tivicay så lenge legen din anbefaler det. Du må ikke slutte med mindre legen din anbefaler deg å gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Disse er mindre vanlige hos personer som bruker Tivicay. Symptomer omfatter:

- hudutslett
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*utmattelse*)
- hevelser, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som kan forårsake pusteproblemer
- muskel- eller leddsmerter.

→ **Kontakt lege umiddelbart**. Legen din kan beslutte å ta lever-, nyre- eller blodprøver og kan avgjøre at du må slutte å bruke Tivicay.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **flere enn 1 av 10 personer**:

- hodepine
- diaré
- kvalmefølelse (*kvalme*).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 personer**:

- utslett
- kløe (*pruritus*)
- oppkast
- magesmerter (*abdominalsmarter*)
- ubehag i magen (*abdomen*)
- vektøkning

- søvnløshet
- svimmelhet
- unormale drømmer
- depresjon (følelse av dyp tristhet og ikke å bli verdsatt)
- angst
- mangel på energi (*utmattelse*)
- rikelig med tarmgass (*flatulens*)
- forhøyede nivåer av leverenzymmer
- forhøyede nivåer av enzymer produsert i musklene (*kreatininfosfokinase*).

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100 personer**:

- betennelse i leveren (*hepatitt*)
- selvmordsforsøk*
- selvmordstanker*
- panikkanfall
- leddsmerter
- muskelsmerter

**spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere.*

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000 personer**:

- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og det hvite i øynene eller uvanlig mørk urin)
- økning i bilirubin (en test av leverfunksjon) i blodet ditt.
- selvmord (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)

→ **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen psykiske helseplager (se også andre psykiske helseplager ovenfor).

Symptomer på infeksjoner og betennelse

Personer med framskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunsystem og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Slike infeksjoner kan ha vært latente og ikke blitt oppdaget av det svake immunsystemet før behandlingen startet. Etter at behandlingen starter, blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjoner, noe som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Symptomene inkluderer vanligvis **feber**, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- mageknip
- pusteproblemer

I sjeldne tilfeller når immunsystemet blir sterkere, kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at du har startet med legemidlene som behandler hiv-infeksjonen. Symptomer kan være:

- raske eller uregelmessige hjerteslag (hjertebank) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter som beveger seg mot de sentrale deler av kroppen

Hvis du (eller barnet ditt) får symptomer på infeksjon og betennelse eller du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor:

→ **Ta kontakt med legen din umiddelbart.** Ikke ta andre medisiner mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.

Ledsmerter, stivhet og skjelettproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling mot hiv, utvikler en sykdom kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet fordi man får en redusert blodgjennomstrømning til benet.

Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har tatt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- dersom de også tar betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom immunsystemet er svært svekket
- dersom de er overvektige

Tegn på osteonekrose omfatter:

- stivhet i leddene
- verking og smerte i leddene (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du merker noen av disse symptomene:

→ **Ta kontakt med legen din.**

Effekter på vekt, lipider og glukose i blodet

Under hivbehandling kan vektøkning og økning i nivåene av lipider og glukose i blodet forekomme. Dette er delvis knyttet til forbedret helse og livsstil, og i noen tilfeller til selve hiv-medisinene. Legen din vil teste deg for disse endringene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tivicay

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og tablettboksen etter ”EXP”.

Tivicay 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Tivicay 25 mg og 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tivicay

- Virkestoffet er dolutegravir. Hver tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 10 mg, 25 mg eller 50 mg dolutegravir.
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose, povidon, natriumstivelseglykolat, natriumstearyl fumarat, poly(vinylalkohol) delvis hydrolysert, titandioksid (E 171), makrogol, talkum og for 25 mg og 50 mg tabletter, gult jernoksid (E 172).

Hvordan Tivicay ser ut og innholdet i pakningen

Tivicay 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, runde, bikonvekse tabletter merket med koden "SV 572" på én side og "10" på den andre siden. Boksen inneholder tørkemiddel for å redusere fuktighet. Behold tørkemiddelet i boksen etter åpning, ikke fjern dette.

Tivicay 25 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule, runde, bikonvekse tabletter merket med koden "SV 572" på én side og "25" på den andre siden.

Tivicay 50 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde, bikonvekse tabletter merket med koden "SV 572" på én side og "50" på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene leveres i bokser med 30 eller 90 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spania
ELLER
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen.

Ta kontakt med den lokale representanten for markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tivicay 5 mg dispergerbare tabletter dolutegravir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten) begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten). Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tivicay er og hva det brukes mot
 2. Hva du må vite før du bruker Tivicay
 3. Hvordan du bruker Tivicay
 4. Mulige bivirkninger
 5. Hvordan du oppbevarer Tivicay
 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
- Trinnvis bruksanvisning følger også med.

1. Hva Tivicay er og hva det brukes mot

Tivicay inneholder virkestoffet dolutegravir. Dolutegravir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere (INI-er)*.

Tivicay brukes til å behandle **hiv-infeksjon (infeksjon med humant immunsvikt-virus)** hos voksne, ungdom og barn i alderen 4 uker og eldre, og som veier minst 3 kg.

Tivicay kurerer ikke hiv-infeksjonen. Den reduserer mengden hiv-virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Som et resultat av det øker behandlingen også antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle pasienter responderer på behandling med Tivicay på samme måte. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

Tivicay brukes alltid sammen med andre antiretrovirale legemidler (*kombinasjonsbehandling*). For å kontrollere din hiv-infeksjon og hindre at sykdommen forverres, må du fortsette å ta alle dine legemidler med mindre legen din ber deg slutte å ta noen.

2. Hva du må vite før du bruker Tivicay

Bruk ikke Tivicay:

- dersom du (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten) er **allergisk** overfor dolutegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
 - dersom du (eller barnet ditt) bruker et annet legemiddel kalt fampridin (også kjent som dalfampridin; til behandling av multippel sklerose).
- Snakk med lege dersom du tror noe av dette gjelder deg (eller barnet ditt).

Advarsler og forsiktighetsregler

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner og betennelse
- leddsmarter, stivhet eller skjelettproblemer

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du (eller barnet ditt, dersom barnet er pasienten) tar Tivicay.

→ Les informasjonen i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 4 uker, eller som veier mindre enn 3 kg eller har hiv-infeksjon med resistens mot andre legemidler som ligner Tivicay. Bruk av Tivicay dispergerbare tabletter hos barn under 4 uker eller som veier mindre enn 3 kg har ikke blitt undersøkt enda.

Barn må gå til **planlagte legetimer** (se 'Bruk hos barn og ungdom' i avsnitt 3 for mer informasjon).

Andre legemidler og Tivicay

Snakk med lege dersom du (eller barnet ditt) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Tivicay sammen med følgende legemiddel:

- fampridin (også kjent som dalfampridin), til behandling av **multippel sklerose**.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Tivicay virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Tivicay kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

Snakk med legen din hvis du (eller barnet ditt) bruker noen av legemidlene på følgende liste:

- metformin, til å behandle **diabetes**
- legemidler kalt **antacida (syrenøytraliserende)**, til å behandle **fordøyelsesvansker** eller **halsbrann**. **Ikke bruk et antacidum** de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Tivicay (se også avsnitt 3).
- kalsiumtilskudd, jerntilskudd og multivitaminer. **Ikke bruk kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer** de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Tivicay (se også avsnitt 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til å behandle **hiv-infeksjon**
- rifampicin, til å behandle tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfeksjoner**
- fenytoin og fenobarbital, til å behandle **epilepsi**
- okskarbazepin og karbamazepin, til å behandle **epilepsi** eller **bipolar lidelse**
- **johannesurt** (prikkperikum), et naturlegemiddel til å behandle **depresjon**

→ **Fortell det til lege eller apotek** hvis du (eller barnet ditt) bruker noen av disse legemidlene. Legen din kan beslutte at du må justere dosen eller at du trenger ekstra undersøkelser.

Graviditet

Dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

→ **Snakk med lege** om risikoer og fordeler ved å ta Tivicay.

Bruk av Tivicay ved unnfangelse eller i løpet av de seks første ukene av graviditeten, kan øke risikoen for en type fødselsdefekt kalt nevralrørsdefekt, som for eksempel spina bifida (manglende sammenvoksing av ryggsoylen).

Hvis du kan bli gravid mens du får Tivicay:

→ **Snakk med legen din** og drøft om det er behov for prevensjon, slik som kondom eller p-piller.

Hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen vil

gå gjennom behandlingen. Ikke slutt å ta Tivicay uten å snakke med legen din. Det kan skade deg og ditt ufødte barn.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

En liten mengde av innholdsstoffet i Tivicay kan skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel av Tivicay og du kan få andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

→ Ikke kjør bil eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du er upåvirket.

Tivicay inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Tivicay

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

- **Den vanlige dosen for voksne** er 30 mg (tas som seks 5 mg dispergerbare tabletter) **én gang daglig**.
- Hvis du bruker **visse andre legemidler**, er dosen 30 mg (tas som seks 5 mg dispergerbare tabletter) **to ganger daglig**.
- **Til behandling av hiv som er resistent** overfor andre legemidler som ligner Tivicay, er vanlig dose 30 mg (tas som seks 5 mg dispergerbare tabletter) **to ganger daglig**.

Legen vil avgjøre hva som er riktig dose Tivicay for deg.

Barn og ungdom

- **Barns dosering** med Tivicay må justeres etter hvert som de blir eldre eller går opp i vekt.
→ Det er derfor viktig at barn **går til planlagte legetimer**.
- Barn og ungdom som veier minst 20 kg, kan ta 30 mg voksen dose én gang daglig, eller 15 mg to ganger daglig. Legen din vil bestemme hvordan Tivicay skal gis.
- For barn som er minst 4 uker gamle og som veier mellom 3 og 20 kg, vil legen avgjøre riktig dose Tivicay, avhengig av barnets vekt og alder.
- Hvis tablettene svelges hele med vann, må barn **ikke svelge mer enn én tablett om gangen** for å redusere risikoen for kvelning.
- Tivicay skal **ikke** brukes av barn eller ungdom med **hiv-infeksjon som er resistent** mot andre legemidler som ligner Tivicay.

Hvordan du tar de dispergerbare tablettene

- De dispergerbare tablettene kan løses opp i drikkevann eller svelges hele med drikkevann. Ved oppløsning vil mengden vann avhenge av antallet tabletter som er forskrevet. Tabletten(e) skal løses fullstendig opp før svelging.
Se den separate bruksanvisningen for hvordan du løser opp og administrerer tablettene ved hjelp av doseringskoppen og den orale sprøyten som følger med i denne pakningen.
- **Ikke** tygg, kutt eller knus tablettene.
- Tivicay kan tas **med eller uten mat**. Når Tivicay tas to ganger daglig, kan det hende at legen din anbefaler at du tar den med mat.

Tivicay er også tilgjengelig som **filmdrasjerte tabletter**. Filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ikke det samme, og man må derfor **ikke veksle** mellom filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter uten først å snakke med legen.

Syrenøytraliserende legemidler (antacida)

Syrenøytraliserende legemidler til behandling av **fordøyelsesproblemer** og **halsbrann**, kan forhindre at Tivicay blir tatt opp i kroppen og gjøre det mindre effektivt.

Ikke ta syrenøytraliserende legemidler de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Tivicay.

Andre syredempende legemidler, som ranitidin og omeprazol, kan tas samtidig med Tivicay.

→ Snakk med lege om råd ved bruk av syredempende legemidler sammen med Tivicay.

Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer

Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer kan forhindre at Tivicay blir tatt opp i kroppen og gjøre det mindre effektivt.

Ikke ta kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer de siste 6 timer før du tar Tivicay, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Tivicay.

→ Snakk med lege om råd ved bruk av kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer sammen med Tivicay.

Dersom du tar for mye av Tivicay

Dersom du (eller barnet ditt) har tatt for mange Tivicay-tabletter, **kontakt legen din eller apotek for råd**. Vis dem Tivicay-pakningen hvis mulig.

Dersom du har glemt å ta Tivicay

Dersom du (eller barnet ditt) har glemt å ta en dose, må du ta den så fort du husker det. Men hvis du skal ta din neste dose innen 4 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste til vanlig tid. Deretter fortsetter du behandlingen som før.

→ **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose.

Ikke avbryt behandlingen med Tivicay uten i samråd med lege

Ta Tivicay så lenge legen din anbefaler det. Du må ikke slutte med mindre legen din anbefaler deg å gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Disse er mindre vanlige hos personer som bruker Tivicay. Symptomer omfatter:

- hudutslett
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*utmattelse*)
- hevelser, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som kan forårsake pusteproblemer
- muskel- eller leddsmerter.

→ **Kontakt lege umiddelbart**. Legen din kan beslutte å ta lever-, nyre- eller blodprøver og kan avgjøre at du må slutte å bruke Tivicay.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **flere enn 1 av 10 personer**:

- hodepine

- diaré
- kvalmefølelse (*kvalme*).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 personer**:

- utslett
- kløe (*pruritus*)
- oppkast
- magesmerter (*abdominalsmarter*)
- ubehag i magen (*abdomen*)
- vektøkning
- søvnløshet
- svimmelhet
- unormale drømmer
- depresjon (følelse av dyp tristhet og ikke å bli verdsatt)
- angst
- mangel på energi (*utmattelse*)
- rikelig med tarmgass (*flatulens*)
- forhøyede nivåer av leverenzymmer
- forhøyede nivåer av enzymer produsert i musklene (*kreatininfosfokinase*).

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100 personer**:

- betennelse i leveren (*hepatitt*)
- selvmordsforsøk*
- selvmordstanker*
- panikkanfall
- leddsmerter
- muskelsmerter

**spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere.*

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000 personer**:

- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og det hvite i øynene eller uvanlig mørk urin)
- økning i bilirubin (en test av leverfunksjon) i blodet ditt.
- selvmord (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)

→ **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen psykiske helseplager (se også andre psykiske helseplager ovenfor).

Symptomer på infeksjoner og betennelse

Personer med framskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunsystem og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Slike infeksjoner kan ha vært latente og ikke blitt oppdaget av det svake immunsystemet før behandlingen startet. Etter at behandlingen starter, blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjoner, noe som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Symptomene inkluderer vanligvis **feber**, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- mageknip
- pusteproblemer

I sjeldne tilfeller når immunsystemet blir sterkere, kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at du har startet med legemidlene som behandler hiv-infeksjonen. Symptomer kan være:

- raske eller uregelmessige hjerteslag (hjertebank) eller skjelving

- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter som beveger seg mot de sentrale deler av kroppen

Hvis du (eller barnet ditt) får symptomer på infeksjon og betennelse eller du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor:

→ **Ta kontakt med legen din umiddelbart.** Ikke ta andre medisiner mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.

Leddsmarter, stivhet og skjelettproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling mot hiv, utvikler en sykdom kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet fordi man får en redusert blodgjennomstrømning til benet.

Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har tatt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- dersom de også tar betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom immunsystemet er svært svekket
- dersom de er overvektige

Tegn på osteonekrose omfatter:

- stivhet i leddene
- verking og smerte i leddene (spesielt i hofter, kne eller skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du merker noen av disse symptomene:

→ **Ta kontakt med legen din.**

Effekter på vekt, lipider og glukose i blodet

Under hivbehandling kan vektøkning og økning i nivåene av lipider og glukose i blodet forekomme. Dette er delvis knyttet til forbedret helse og livsstil, og i noen tilfeller til selve hiv-medisinene. Legen din vil teste deg for disse endringene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tivicay

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og tablettboksen etter "EXP".

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Fjern ikke tørkemiddelet. Ikke svelg tørkemiddelet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tivicay

- Virkestoffet er dolutegravir. Hver tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 5 mg dolutegravir.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, natriumstivelseglykolat, kollodialt silisiumdioksid og mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, natriumstearyl fumarat, kalsiumsulfatdihydrat, sukralose, jordbærfløtesmak, titandioksid (E 171), hypromellose og makrogol.

Hvordan Tivicay ser ut og innholdet i pakningen

Tivicay 5 mg dispergerbare tabletter er hvite, runde, bikonvekse tabletter merket med koden "SV H7S" på én side og "5" på den andre siden. Boksen inneholder tørkemiddel for å redusere fuktighet. Behold tørkemiddelet i boksen etter åpning, ikke fjern dette.

De dispergerbare tablettene leveres i bokser med 60 tabletter.

En doseringskopp og en oral sprøyte følger med i pakningen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Trinnvis bruksanvisning

Les denne bruksanvisningen før du gir en dose av dette legemidlet.

Følg trinnene, og bruk rent drikkevann for å tilberede og gi en dose til et spedbarn eller et barn som ikke kan svelge tablettene.

Viktig informasjon

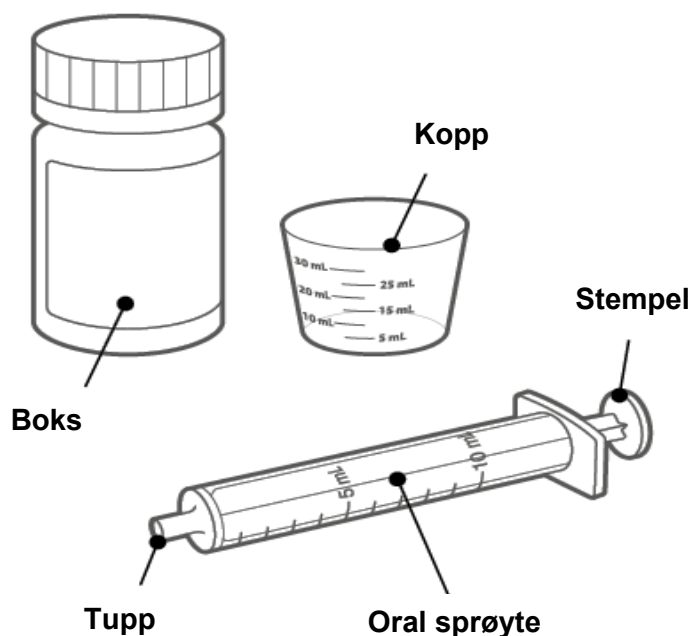
Gi alltid dette legemidlet nøyaktig slik helsepersonellet har fortalt deg. Snakk med helsepersonellet dersom du er usikker.

Ikke tygg, kutt eller knus tablettene.

Hvis du glemmer å gi en dose av legemidlet, skal du gi det så snart du husker det. Hvis neste dose imidlertid skal gis innen 4 timer, skal du hoppe over dosen du glemte og gi den neste dosen til vanlig tid. Fortsett deretter behandlingen som før. Du skal ikke gi 2 doser på en gang eller gi mer enn legen har forskrevet.

Hvis du gir for mye av legemidlet, må legehjelp tilkalles øyeblikkelig.

Hvis barnet ditt er i stand til, og foretrekker å svelge tablettene, kan du hoppe over de følgende trinnene.



Pakningen inneholder:

- En boks med 60 tabletter.
- Doseringsett:
 - **Kopp:** brukes til å tilberede og gi legemidlet til **barn**.
 - **Oral sprøyte:** brukes til å gi legemidlet til **spedbarn**.

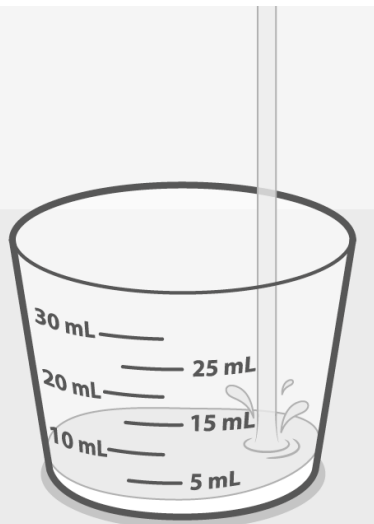
Du vil også trenge:

- Rent drikkevann.

Klargjøring

1. Helle vann

Anbefalt vannmengde						
Antall tabletter	1	2	3	4	5	6
Mengde vann	5 ml			10 ml		



- Hell drikkevann i koppen.
Anbefalt vannmengdesom vist i tabellen ovenfor viser hvor mye vann som trengs til den forskrevne dosen.

Bruk kun drikkevann.

Ikke bruk noen annen drikke eller mat for å tilberede dosen.

2. Klargjør legemidlet



- Tilsett det foreskrevne antallet tablett(er) i vannet.
- Virvle koppen forsiktig i 1 til 2 minutter for å løse opp tabletten(e). Legemidlet vil bli uklart. Vær forsiktig så du ikke søler ut noe av legemidlet.
- Kontroller at legemidlet er klart til bruk. Hvis det er noen klumper av tabletten, skal koppen virvles til de er borte.

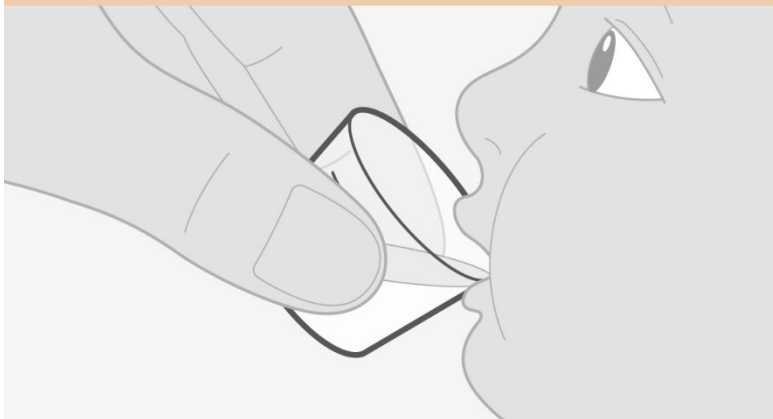
Hvis du søler ut legemiddel, tørk opp det du har sølt.
Kast resten av det tilberedte legemidlet og lag en ny dose.

Du må gi legemiddeldosen innen 30 minutter etter tilberedning av dosen. Hvis det har gått mer enn 30 minutter, skyll vekk dosen og tilbered en ny legemiddeldose.

Gi legemidlet

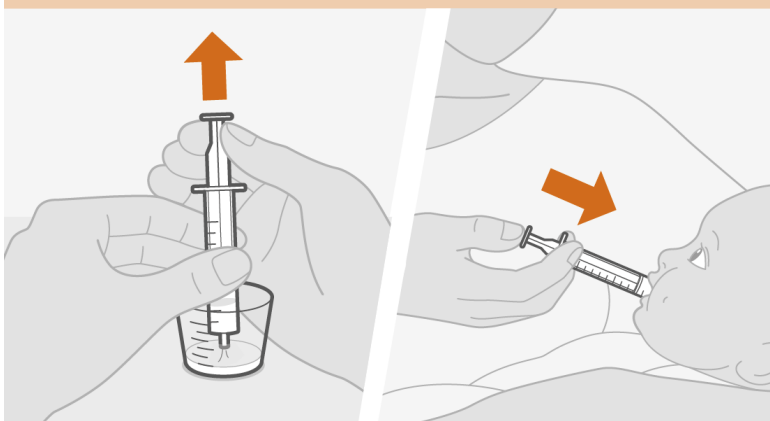
3. Gi legemidlet

Gi legemidlet til et barn



- Pass på at barnet er oppreist. Gi alt det tilberedte legemidlet til barnet.
- Tilsett ytterligere 5 ml med drikkevann i koppen, virvle innholdet og gi alt til barnet.
- Gjenta dette hvis det er noe legemiddel igjen, for å sikre at barnet får hele dosen.

Gi legemidlet til et spedbarn

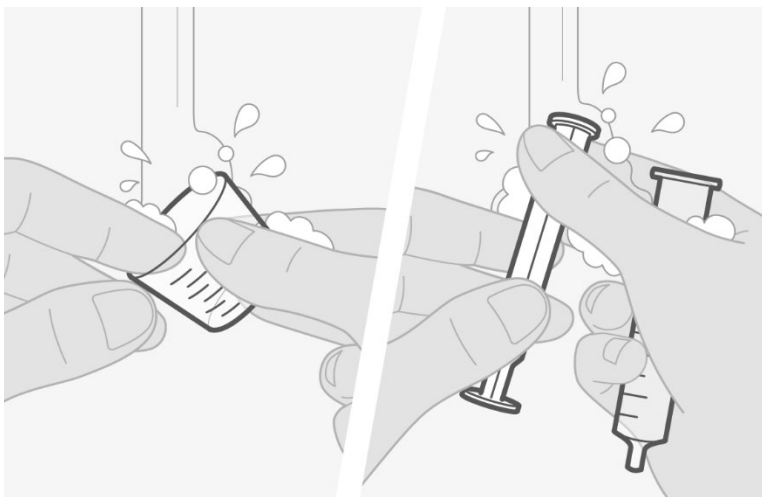


- Plasser spissen på den orale sprøyten ned i det tilberedte legemidlet, og trekk opp alt legemidlet i den orale sprøyten ved å trekke opp stempelet.
- Plasser spissen på den orale sprøyten mot innsiden av barnets kinn. Press stempelet forsiktig ned for å gi dosen langsomt.
- Tilsett ytterligere 5 ml med drikkevann i koppen og virvle innholdet. Trekk opp det gjenværende legemidlet i den orale sprøyten og gi alt til spedbarnet.
- Gjenta dette hvis det er noe legemiddel igjen, for å sikre at spedbarnet får hele dosen.

Sett av tid til at legemidlet kan svelges.

Rengjøring

4. Rengjør doseringsgjenstandene



- Vask koppen med vann.
- Trekk stempelet ut av den orale sprøyten og vask den orale spørytens deler separat i vann. La delene tørke helt før remontering og oppbevaring.
- Alle brukte deler må rengjøres før neste dose tilberedes.

Informasjon om oppbevaring

Oppbevar tablettene i boksen. Hold boksen tett lukket.

Boksen inneholder en tørkemiddelpakke som bidrar til å holde tablettene tørre. **Ikke** spis tørkemiddelet. **Ikke** fjern tørkemiddelet.

Oppbevar alle legemidler utilgjengelig for barn.

Informasjon om avfall

Når alle tablettene i boksen er tatt eller ikke lenger trengs, skal boksen, koppen og den orale sprøyten kastes. De må avfallsbehandles i henhold til lokale retningslinjer for husholdningsavfall.

Du får en ny kopp og oral sprøyte i neste pakning.