

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

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 Indikasjoner

Tivicay er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av voksne, ungdom og barn over 6 år som er infisert med humant immunsviktvirus (HIV).

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 (én tablett) én gang daglig oralt.

Tivicay 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 (én tablett) 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).

Samtidig administrering av Tivicay med visse legemidler bør unngås hos denne populasjonen (f. eks. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se pkt. 4.4 og 4.5.

Ungdom fra 12 år og oppover

For ungdom (fra 12 til under 18 år som veier minst 40 kg) infisert med HIV-1 uten resistens for integraseklassen er anbefalt dose dolutegravir 50 mg én gang daglig. Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til ungdom som har resistens for integrasehemmere.

Barn fra 6 år til under 12 år

Hos pasienter som er infisert med HIV-1 uten resistens mot integrasehemmere, er den anbefalte dosen av dolutegravir hos barn (fra 6 år til under 12 år som veier minst 15 kg) fastsatt i henhold til barnets vekt. Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne anbefale en dose dolutegravir til barn som har resistens for integrasehemmere. Doseanbefalinger i henhold til vekt er vist i tabell 1.

Tabell 1 Doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter

Kroppsvekt (kg)	Dosering
15 til under 20	20 mg en gang daglig (Tas som to 10 mg tabletter)
20 til under 30	25 mg en gang daglig
30 til under 40	35 mg en gang daglig (Tas som en 25 mg og én 10 mg tablett)
40 eller tyngre	50 mg en gang daglig

Doseanbefalingene for 10 mg tablett, spesifisert i tabell 1, må følges. I tilfeller der 50 mg skal gis en gang daglig, må ikke fem 10 mg tabletter brukes (se pkt. 5.2.)

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 lever funksjon (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 6 år eller som veier mindre enn 15 kg har 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).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6. Samtidig administrasjon av dofetilid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

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 leverenzymerverdier, feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmerter, 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) 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 metformin dosen 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.

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 inducerer disse enzymene redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir (se Tabell 2). Samtidig administrering av dolutegravir og andre legemidler som hemmer disse enzymene kan øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir (se Tabell 2).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse syrehemmende legemidler (antacida) (se Tabell 2).

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 utskilles ved hjelp av OCT2 eller MATE-1 (f.eks. dofetilid, metformin) (se Tabell 2 og pkt 4.3).

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 2.

Interaksjonstabell

Interaksjonene mellom dolutegravir og samtidig administrerte legemidler er listet opp i Tabell 2 (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven som “AUC”, maksimalkonsentrasjon observert som “C_{max}”, konsentrasjon ved slutten av doseringintervallet som “C_τ”).

Tabell 2: 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-enzymet)	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 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 +	Dolutegravir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

etravirin	AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	
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-enzymet)	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-enzymet)	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 manglede data.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 %	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 manglede data.

	Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hemming av UGT1A1 og CYP3A enzymer)	
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer)	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 enzymer)	Ingen dosejustering er nødvendig ved fravær av resistens mot integrasehemmere. Ved resistens mot integrasehemmere bør alternative kombinasjoner som ikke inkluderer fosamprenavir/ritonavir vurderes.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøkt)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
Andre antivirale legemidler		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Telaprevir ↔ (tidligere kontroller) (hemming av CYP3A- enzymet)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Boceprevir ↔ (tidligere kontroller)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 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>Antiarytmika</i>		
Dofetilid	Dofetilid ↑ (Ikke undersøkt, potensiell økning via hemming av OCT2-transportør)	Samtidig administrering av dolutegravir og dofetilid er kontraindisert pga. potensialet for livstruende toksisitet forårsaket av høy dofetilidkonsentrasjon (se pkt. 4.3).

<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 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/Prikkperikum	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)	
<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 nyttefunksjon 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-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.
<i>Orale kontraseptiva</i>		
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.
<i>Analgetika</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av dolutegravir hos gravide kvinner. Effekten av dolutegravir ved graviditet hos mennesker er ikke kjent. I studier av reproduksjonstoksisitet hos dyr ble det vist at dolutegravir krysser placenta. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dolutegravir skal kun brukes under graviditet dersom forventet fordel oppveier en mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om dolutegravir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av dolutegravir i melk. Hos diegivende rotter som fikk en enkelt dose med 50 mg/kg 10 dager etter fødselen, ble det funnet dolutegravir i melken i konsentrasjoner høyere enn i blodet. For å unngå overføring av HIV er det anbefalt at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendigheter ammer sine barn.

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

Sikkerhetsprofilen er basert på samlede data fra kliniske fase IIb- og fase III-studier med 1222 tidligere ubehandlede pasienter, 357 tidligere behandlede pasienter som ikke har vært eksponert for integrasehemmere og 264 pasienter hvor behandlingen var mislykket og inkluderte en integrasehemmer (inkludert resistens mot integrasehemmer). 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 %).

Sikkerhetsprofilen var omtrent den samme for de forskjellige behandlingspopulasjonene nevnt ovenfor.

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 3 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
	Mindre vanlige	Selvordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen)
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
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Hepatitt
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 alanin-aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat-aminotransferase (ASAT)
	Vanlige	Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK)

**ses nedenfor under *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*.

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) 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).

Pediatrik populasjon

Basert på begrensede mengder tilgjengelig data for barn og ungdom (6 til under 18 år og vekt på minst 15 kg) 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: J05AX12

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 laboriestammer 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 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.

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.

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 (DTG + ABC/3TC) eller fastdosekombinasjon med efavirenz-tenofovir-emitricitabin (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 4.

Tabell 4 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 % CI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 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 4 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 % CI 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 [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7, 20,2]).

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.

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 5.

Tabell 5 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 % CI: 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 multiserierstudien 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 % CI $-1,3 - -1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Responsen var assosiert med baseline INI-mutasjoner som vist i Tabell 6.

Tabell 6 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	DTG 50 mg to ganger daglig N=88*		
	n	Gjennomsnittlig (SD) Plasma HIV-1-RNA \log_{10} c/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 7. Den totale følsomhetsscoren (OSS) for den optimaliserte bakgrunnsbehandlingen var ikke assosiert med uke 24-respons eller med uke 48 respons.

Tabell 7 Respons i forhold til baseline resistens, VIKING-3, VO Populasjon (HIV-1 RNA <50 kopier/ml, Snapshot algoritme)

Integrasemutasjonsgrupper	Uke 24 (N=161)					Uke 48 (N=160)
	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 gjennomsnittsbekreftelse for endring fra baseline for plasma HIV-1 RNA på -1.2 log₁₀ kopier/ml (95 % CI -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 48-ukers, åpen multiserierstudie (fase I/II) (P1093/ING112578), er de farmakokinetiske parameterene, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av Tivicay evaluert i kombinasjonsbehandling hos HIV-1-infiserte, som hadde fått antiretroviral behandling, INI naive barn og ungdommer (i alder fra 6 til under 18 år).

Pasienter ble stratifisert etter alder, og fikk Tivicay (70 mg, tas som 35 mg to ganger daglig, n=1; 50 mg daglig, n=5; 35 mg daglig, n=6; 25 mg daglig, n=8; og 20 mg daglig, n=3) i tillegg til den optimaliserte bakgrunnsbehandlingen,

Tabell 8 Virologisk (et algoritmisk øyeblikksbilde) og immunologisk aktivitet for behandling av pasienter 6 år og eldre i P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg en gang daglig + optimalisert bakgrunnsbehandling	
	Kohort I (12 til <18 år) (n=23)	Kohort IIA (6 til <12 år) (n=23)
HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved 24 uker, n (%)	16 (70 %)	14 (61 %)
HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved 48 uker, n (%)	14 (61 %)	-
HIV-1 RNA <400 kopier/ml ved 24 uker, n (%)	19 (83 %)	18 (78 %)
HIV-1 RNA <400 kopier/ml ved 48 uker, n (%)	17 (74 %)	-
Virologisk non response	6	3
Antall CD4+ celler		
Median endring fra baseline, celler/mm ³	84 ^a	209 ^b
Median prosent endring fra baseline	5 % ^a	8 % ^b

^a 22 pasienter medvirket uke 48 for antall CD4+ celler data

^b 21 pasienter medvirket uke 24 for antall CD4+ celler data

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).

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 CVb % for AUC og C_{max} mellom deltagerene fra ~20 til 40 % og C_t 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 (CVw%) er lavere enn variasjonen mellom individer.

Det er ikke utvetydig vist at 5x10 mg tabletter er bioekvivalent med 1x50 mg tablett. Doseringen 50 mg en gang daglig må derfor ikke gis som fem 10 mg tabletter.

Absorpsjon

Dolutegravir absorberes raskt etter oral administrering, med median T_{max} på 2 til 3 timer etter dosering for tablettformuleringen.

Mat øker graden og reduserer hastigheten av absorpsjonen av dolutegravir. Biotilgjengeligheten av dolutegravir avhenger av måltidets innhold: måltider med lavt, moderat og høyt fettinnhold økte 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). Femtiture 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. Trettituro 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).

Legemiddel interaksjoner

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 administrasjon av tablettformuleringer, viste dolutegravir generelt ikke-lineær farmakokinetikk med mindre enn dose-proporsjonal økning i plasmaeksposering fra 2 til 100 mg. Likevel synes økningen i dolutegravireksposering å være dose-proporsjonal fra 25 mg til 50 mg for tablettformuleringen. Med 50 mg to ganger daglig, var eksponeringen i løpet av 24 timer ca. fordoblet sammenlignet med 50 mg 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.

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 to ganger daglig til 100 mg to ganger daglig kan øke effekten av dolutegravir hos pasienter med integraseresistens og begrensede behandlingsalternativer 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 behandlingsalternativer på grunn av fremskreden multippel klasse resistens. Det finnes ingen kliniske data for sikkerhet eller effekt av dosen 100 mg 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 hos 10 HIV-1-infiserte ungdom (12 til <18 år) som hadde fått antiretroviral behandling, viste at Tivicay 50 mg oral dosering én gang daglig resulterte i omtrent samme dolutegravireksponering som hos voksne som fikk Tivicay 50 mg oralt én gang daglig. Farmakokinetikken ble evaluert hos 11 barn 6 til 12 år. Denne viste at 25 mg én gang daglig hos pasienter som veier minst 20 kg og 35 mg én gang daglig hos pasienter som veier minst 30 kg, resulterte i eksponering av dolutegravir som er sammenlignbar som for voksne. I tillegg viste modellering av populasjons- og simuleringsanalyser at dosering av Tivicay tablett på vektgrunnlag (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) hos barn på minst 6 år og som veier minst 15 kg ga en sammenlignbar eksponering med det som er observert hos voksne (50 mg), med lavest vektgrunnlag på 15 til <20 kg som tilsvarer 20 mg daglig.

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 dolutegravir ble personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr <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 enkeltdose 50 mg dolutegravir 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).

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 hunddyr 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

Mannitol (E421)

MikrokrySTALLINSK cellulose

Povidon K29/32
Natriumstivelseglykolat
Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Gult jernoksid (E172) (*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.

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

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

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: 20. januar 2014

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

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

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

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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsrapporter for dette legemidlet er i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og enhver oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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 legemiddelovervåkning 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 risikohåndteringsystemet 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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 dolutegravirnatium tilsvarende 10 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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

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 DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT 10 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tivicay 10 mg tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 10 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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

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 DEN 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 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 UK Limited

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

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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 dolutegravirnatium tilsvarende 50 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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

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 DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT 50 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tivicay 50 mg tabletter
dolutegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 50 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 UK Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

dolutegravir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. 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 (INIs)*.

Tivicay brukes til å behandle **HIV-infeksjon (infeksjon med humant immunsvikt-virus)** hos voksne og barn over 6 år, som veier minst 15 kg.

Tivicay kurerer ikke HIV-infeksjonen. Den reduserer antall 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 er **allergisk** overfor dolutegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du bruker et annet legemiddel kalt **dofetilid** (til behandling av hjertesykdommer).

→ Rådfør deg med legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Vær oppmerksom på viktige symptomer

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

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

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du tar Tivicay.

→ **Les informasjonen under ‘Andre mulige bivirkninger’ i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

Beskytt andre personer

HIV-infeksjon smitter via seksuell kontakt med en person som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (f.eks. ved deling av injeksjonsnåler). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling.

Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år, eller som veier mindre enn 15 kg eller har HIV-infeksjon med resistens mot andre legemidler som ligner Tivicay. Bruk av Tivicay hos barn under 6 år eller som veier mindre enn 15 kg har ikke blitt undersøkt enda.

Andre legemidler og Tivicay

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Tivicay sammen med følgende legemiddel:

- dofetilid, brukt for å behandle **hjertesykdommer**

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.

Fortell det til legen din hvis du 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** (prikkerikum), et naturlegemiddel til å behandle **depresjon**

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

Graviditet

Hvis du er gravid, hvis du blir gravid eller hvis du planlegger å bli gravid:

→ **Rådfør deg med legen din** om risiko og fordeler ved å ta Tivicay.

Amming

Kvinner som er HIV-positive, må ikke amme fordi HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. **Det er ikke kjent** om innholdstoffene i Tivicay også kan skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller planlegger å amme:

→ **Rådfør deg med legen din umiddelbart.**

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.

3. Hvordan du bruker Tivicay

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

- **Den vanlige dosen er én 50 mg tablett én gang daglig.** Hvis du bruker **visse andre legemidler** (se avsnitt 2, tidligere i pakningsvedlegget), er dosen én 50 mg tablett **to ganger daglig**; eller
- **Til behandling av HIV som er resistent** overfor andre legemidler som ligner Tivicay, er vanlig dose Tivicay én 50 mg tablett **to ganger daglig.**

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

Svelg tablettene 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.

50 mg dosen må tas som én 50 mg tablett, dvs ikke fem 10 mg tabletter.

Bruk av Tivicay hos barn og ungdom

Barn og ungdom som veier mer enn 40 kg, kan ta voksen dose som er én tablett (50 mg) én gang daglig. Tivicay skal ikke brukes av barn eller ungdom med **HIV-infeksjon som er resistent** mot andre legemidler som ligner Tivicay.

For barn mellom 6 og 12 år, vil legen avgjøre riktig dose Tivicay, avhengig av barnets vekt.

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 syre-senkende legemidler, som ranitidin og omeprazol, kan tas samtidig med Tivicay.

→ Rådfør deg med legen din angående bruk av syre-senkende legemidler 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.

→ Rådfør deg med legen din angående bruk av kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer med Tivicay.

Dersom du tar for mye av Tivicay

Dersom du 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 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 må ikke ta en 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.

Ved behandling av HIV-infeksjon kan det være vanskelig å avgjøre om bivirkninger skyldes Tivicay, andre legemidler som brukes samtidig, eller selve HIV-sykdommen. **Av den grunn er det veldig viktig at du informerer legen om alle endringer i helsen din.**

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 (*angoiødem*), 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
- kvalme

Vanlige bivirkninger

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

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

Mindre vanlig bivirkninger

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

- betennelse i leveren (*hepatitt*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere)
- leddsmerter
- muskesmerter

Dersom du får bivirkninger

→ **Snakk med legen din.** Dette inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulig bivirkninger

Personer som bruker kombinasjonsbehandling mot HIV, kan få andre bivirkninger.

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 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 blodgjennomstrømming 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 svakt
- 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.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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. 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 (E421), mikrokrystallinsk cellulose, povidon, natriumstivelseglykolat, natriumstearyl fumarat, polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), titandioksid (E171), makrogol, talkum og for 25 mg og 50 mg tabletter, gult jernoksid (E172).

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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

Tilvirker

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

**ELLER**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
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>.